



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

# **Matrixassoziierte autologe Chondrozyten- implantation am Kniegelenk**

**Abschlussbericht**

**Beratungsverfahren nach § 137c  
SGB V (Krankenhausbehandlung)**

**17.07.2009**

---

Unterausschuss „Methodenbewertung“  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen  
Auf dem Seidenberg 3a  
D-53721 Siegburg

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>A</b>	<b>TRAGENDE GRÜNDE</b> .....	<b>1</b>
<b>1</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b> .....	<b>2</b>
1.1	Gesetzliche Grundlagen .....	2
1.2	Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses .....	2
<b>2</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>4</b>
2.1	Behandlungsmethode matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk .....	4
2.2	Begründung zur Aussetzung der Beschlussfassung .....	5
2.3	Maßnahmen zur Qualitätssicherung .....	6
<b>3</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>9</b>
3.1	Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses .....	9
3.2	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V .....	10
3.3	Beteiligung der Organisationen nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V (nF).....	10
<b>4</b>	<b>Beschluss</b> .....	<b>11</b>
4.1	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 23.04.2009 zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung.....	11
4.2	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 23.04.2009 zu Qualitätssicherungsmaßnahmen .....	12
<b>5</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>22</b>
5.1	Antrag der Spitzenverbände der Krankenkassen.....	22
5.2	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V durch das BMG.....	25
5.3	Veröffentlichung des Beschlusses .....	26
5.4	Übersicht zur Änderung der Paragraphenbezeichnung der Verfahrensordnung .....	30
<b>B</b>	<b>SEKTORÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT</b>	<b>1</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Epidemiologische und medizinische Grundlagen</b> .....	<b>6</b>
2.1	Epidemiologie.....	6
2.2	Klassifikation von Knorpelschäden .....	7
2.3	Klinisches Bild und Diagnostik .....	8
2.4	Therapieverfahren .....	10
2.5	Behandlung unter Beratung .....	13
2.6	Literatur zur Einleitung.....	14
2.7	Anhang: IRCS-Klassifikation.....	15
<b>3</b>	<b>Informationsgewinnung</b> .....	<b>16</b>

---

<b>4</b>	<b>Darstellung und Bewertung des medizinischen Nutzens</b> .....	<b>18</b>
4.1	Relevante Studien und Informationssynthesen.....	18
4.2	Stellungnahmen .....	24
4.3	Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz .....	25
<b>5</b>	<b>Darstellung und Bewertung der medizinischen Notwendigkeit</b> .....	<b>26</b>
5.1	Relevanz der medizinischen Problematik .....	26
5.2	Stellenwert und Wirksamkeit therapeutischer Alternativen .....	27
5.3	Besondere Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevante Aspekte der Lebensqualität.....	28
<b>6</b>	<b>Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit</b> .....	<b>29</b>
<b>7</b>	<b>Anlagen</b> .....	<b>30</b>
7.1	Anlage 1: Stellungnahmen.....	30
7.2	Anlage 2: Suchstrategie „matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation“ .....	32
7.3	Anlage 3: Literaturliste matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation beim Kniegelenk .....	43
7.4	Anlage 4: Studienbewertungen.....	102
7.4.1	Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde.....	102
7.4.2	Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde .....	139
<b>C</b>	<b>SEKTORBEZOGENE BEWERTUNG VON WIRTSCHAFTLICHKEIT UND NOTWENDIGKEIT IM VERSORGUNGSKONTEXT SOWIE BESCHLUSSEMPFEHLUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie Beschlussempfehlung</b> .....	<b>2</b>
2.1	Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit.....	2
2.2	Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext.....	3
2.3	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V .....	3
2.4	Beschlussempfehlung .....	4
<b>3</b>	<b>Anhang (Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V)</b> .....	<b>5</b>
3.1	Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung .....	5
3.2	Beschlussentwurf über QS-Maßnahmen bei ACI-M am Kniegelenk .....	7
3.3	Stellungnahme der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V.....	11

## A TRAGENDE GRÜNDE

<b>1</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b> .....	<b>2</b>
1.1	Gesetzliche Grundlagen .....	2
1.2	Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses .....	2
<b>2</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>4</b>
2.1	Behandlungsmethode matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk .....	4
2.2	Begründung zur Aussetzung der Beschlussfassung .....	5
2.3	Maßnahmen zur Qualitätssicherung .....	6
<b>3</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>9</b>
3.1	Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses .....	9
3.2	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V .....	10
3.3	Beteiligung der Organisationen nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V (nF).....	10
<b>4</b>	<b>Beschluss</b> .....	<b>11</b>
4.1	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 23.04.2009 zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung.....	11
4.2	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 23.04.2009 zu Qualitätssicherungsmaßnahmen .....	12
<b>5</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>22</b>
5.1	Antrag der Spitzenverbände der Krankenkassen.....	22
5.2	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V durch das BMG.....	25
5.3	Veröffentlichung des Beschlusses .....	26
5.4	Übersicht zur Änderung der Paragraphenbezeichnung der Verfahrensordnung .....	30

# 1 Rechtsgrundlagen

## 1.1 Gesetzliche Grundlagen

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen<sup>1</sup>, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass die Methode nicht den Kriterien nach Satz 1 entspricht, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie. Die Durchführung klinischer Studien bleibt gemäß § 137c Abs. 2 SGB V hiervon unberührt.

Die Überprüfung der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk gemäß § 137c SGB V wurde mit Datum vom 05.11.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt (s. u. Kapitel 3).

## 1.2 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses

Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses erfolgen auf der Grundlage der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Kurz vor Abschluss der Beratungen, am 01.04.2009, ist die Neufassung der Verfahrensordnung (Beschluss vom 18.12.2008, geändert am 19.03.2009) mit einer Neustrukturierung in Kraft getreten. Im Anhang Kap. 5.4 findet sich eine Übersicht über die Änderung der Bezeichnung der Paragraphen im Vergleich zur bis zum 31.03.2009 gültigen Fassung<sup>2</sup>. Die Verweise in Teil A dieser Zusammenfassenden Dokumentation beziehen sich auf die seit 01.04.2009 gültige Fassung. Die Paragraphenverweise in Teil B und Teil C beziehen sich entsprechend dem damaligen Beratungszeitpunkt auf die bis zum 31.03.2009 gültige Fassung. Aus der Neufassung der Verfahrensordnung ergeben sich keine inhaltlichen Änderungen für das vorliegende Beratungsverfahren.

---

<sup>1</sup> Gemäß Artikel 46 Abs. 9 GKV-WSG ist mit Wirkung ab 01.07.2008 der Spitzenverband Bund der Krankenkassen antragsberechtigt; bis zum 30.06.2008 waren die Spitzenverbände der Krankenkassen antragsberechtigt.

<sup>2</sup> Fassung vom 20.09.2005 - veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 242, Seite 16 998 vom 24.12.2005, zuletzt geändert am 18.04.2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 124, S. 4 876 vom 06.07.2006

Gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 VerfO kann der Gemeinsame Bundesausschuss bei Methoden, bei denen noch keine ausreichende Evidenz vorliegt, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom Gemeinsamen Bundesausschuss hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann. Die Beschlussfassung soll mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 137 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden werden.

## 2 Eckpunkte der Entscheidung

### 2.1 Behandlungsmethode matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk

Die Behandlung von Gelenkknorpelschäden stellt ein großes Problem der orthopädisch-traumatologischen Chirurgie dar, das auf der stark eingeschränkten Selbstheilungsfähigkeit dieses hoch spezialisierten Gewebes beruht. Hierfür stehen nicht-operative („konservative“) Verfahren sowie verschiedene operative Therapiemethoden (z. B. Mosaikplastik, Mikrofrakturierung, Abrasionsarthroplastik, kollagen- oder periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation) zur Verfügung. Keines der Verfahren kann bislang als die Standardtherapie für sämtliche Knorpeldefekte eingestuft werden.

Die matrixassoziierte ACI ist ein Verfahren zur biologischen Rekonstruktion von Gelenkknorpelschäden, das in den späten 1990er Jahren in die klinische Anwendung getreten ist. Es gliedert sich in der Regel in die folgenden Teilschritte:

- Die arthroskopische Entnahme eines Knorpelbiopsats aus einem nichttragenden Gelenkanteil.
- Die Isolation der Knorpelzellen aus dem Biopsat und ihre Anzucht sowie Vermehrung in einer Träger-Matrix aus einem Biomaterial wie Kollagen oder Hyaluronsäure.
- Die Implantation der Matrix mit den kultivierten Zellen in die Knorpeldefektzone während eines Zweiteingriffs. Hierbei wird das Implantat mittels Fibrinkleber und/oder einigen Nähten fixiert.
- Die Nachbehandlung und Kontrolle.

Der Beschluss regelt die Anforderungen für die Erbringung der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk. Der Beschluss gilt nicht für andere Lokalisationen als dem Kniegelenk und nicht für die anderen Formen der ACI am Kniegelenk (kollagen- und periostgedeckte Formen der ACI: ACI-C, ACI-P), für die am 19. Dezember 2006 bereits ein Beschluss gefasst wurde.



## 2.2 Begründung zur Aussetzung der Beschlussfassung

Für die Bewertung der Methode matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation (ACI-M) bei der Behandlung von Knorpeldefekten, die bis zum subchondralen Knochen reichen, bzw. bei Osteochondrosis dissecans am Kniegelenk wurden die wissenschaftlichen Veröffentlichungen, die in den einschlägigen Datenbanken zu diesem Thema geführt werden und bis Dezember 2007 recherchiert wurden, gesichtet und ausgewertet. Die Studienlage zur Anwendung der ACI-M am Kniegelenk kann derzeit folgendermaßen zusammengefasst werden:

Unter den bewerteten Arbeiten fanden sich eine prospektiv randomisierte Studie, eine retrospektive Studie sowie 8 Fallserien. In einem HTA-Bericht wird die ACI-M als technische Variante erwähnt, aber nicht gesondert bewertet. Für die Anwendung der ACI-M konnten im prospektiv randomisierten Vergleich zur ACI-C im Hinblick auf definierte Funktions- und Schmerzparameter vergleichbare Ergebnisse nachgewiesen werden. Die übrigen Studien zeigen, dass die matrixassoziierte ACI zumeist zu einer Verbesserung der Schmerzsituation und der Funktion im Vergleich zur präoperativen Situation bei den behandelten Patienten geführt hat. Einige Autoren stellen dar, dass die matrixassoziierte ACI hinsichtlich der chirurgischen Technik einfacher als die ACI-C oder ACI-P durchführbar sei; auch wird über eine im Vergleich zur ACI-P geringere Invasivität berichtet. Bei der Bewertung war zu bedenken, dass bei der Therapie lokalisierter Knorpeldefekte am Kniegelenk bisher kein Therapieverfahren als Standardverfahren allgemein anerkannt ist.

Die Studienergebnisse erlauben bisher keine abschließende Aussage über den Stellenwert der ACI-M. Weitere Daten zum Nutzen der Methode wären hierzu erforderlich. Gleichwohl zeigen die geprüften Veröffentlichungen, dass die Ergebnisse der ACI-M am Kniegelenk, unter Beachtung von Kontraindikationen im Hinblick auf verschiedene Funktions- und Schmerzparameter grundsätzlich positiv ausfielen.

Zusammenfassend stellt sich die ACI-M zum gegenwärtigen Zeitpunkt als eine relativ junge, zugleich aber viel versprechende Therapiealternative (z. B. zu Mosaikplastik, Mikrofrakturierung, konservativer Behandlung oder dem natürlichen Verlauf) und somit relevante Innovation dar. Es handelt sich um eine Methode gemäß Kapitel 2 § 14 Abs. 4 VerfO, bei der noch keine ausreichende Evidenz vorliegt, aber zu erwarten ist, dass diese in naher Zukunft vorliegt.

Somit gelten die Vorgaben des Kapitel 2 § 14 Abs. 4 VerfO der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses als erfüllt. Eine abschließende Entscheidung gem. § 137c SGB V ist daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht zweckmäßig. Aus den genannten Gründen wird die Methodenbewertung der ACI-M am Kniegelenk gemäß Kapitel 2 § 14 Abs. 4 VerfO der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum 30. Juni 2014 ausgesetzt, um weitere Erkenntnisse zur Methode der ACI-M abzuwarten.

### 2.3 Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Mit der Aussetzung der Beschlussfassung ist gemäß Kapitel 2 § 14 Abs. 4 VerfO die Maßgabe verbunden, Anforderungen an die Qualität und Dokumentation festzulegen.

Die Qualitätsanforderungen gliedern sich einerseits in verbindliche Anforderungen an die Qualität und Dokumentation und andererseits an optionale Verlaufskontrollen und deren Dokumentation. Primäres Ziel ist eine qualitätsgesicherte Behandlung der Patientinnen und Patienten, zu der die Anforderungen beitragen sollen.

Mit den verbindlichen Anforderungen soll sichergestellt werden,

- dass nur qualifizierte, kniechirurgisch und in der Anwendung der ACI-M erfahrene Ärztinnen und Ärzte die Methode ACI-M am Kniegelenk anwenden und
- dass relevante Aspekte, welche die Qualität der ACI-M Behandlung am Kniegelenk beeinflussen, berücksichtigt und in der Patientenakte dokumentiert werden.

Darüber hinaus soll interessierten Krankenhäusern und Krankenkassen die Möglichkeit gegeben werden, weitere Erkenntnisse zur ACI-M nach Abschluss der stationären Behandlung zu gewinnen. Hierfür können auf freiwilliger Basis Vereinbarungen zwischen Krankenhäusern und Krankenkassen abgeschlossen werden. Mit den freiwilligen Verlaufskontrollen soll der Erkenntnisgewinn zur ACI-M über den stationären Aufenthalt hinaus gefördert werden.

#### zu § 1

Absatz 1 sieht eine Aussetzung der Beschlussfassung bis zum 30. Juni 2014 vor. Diese Frist wurde u. a. mit Blick auf eine 2008 begonnene europäische Multicenterstudie<sup>3</sup> zur Anwendung der ACI-M am Kniegelenk und der diesbezüglich zu erwartenden Ergebnissen festgelegt. Zudem wird eine gemeinsame erneute Bewertung aller ACI-Verfahren am Kniegelenk (ACI-C, ACI-P und ACI-M) angestrebt.

In Absatz 2 wird die rechtliche Grundlage der Festlegung der Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung sowie an die Dokumentation dargelegt.

Absatz 3 und Absatz 4 differenzieren zwischen verbindlichen Anforderungen, die von allen Krankenhäusern, die die Methode ACI-M am Kniegelenk zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen, zu erfüllen sind und optionalen Anforderungen, die ausschließlich auf Basis freiwillig zu schließender Vereinbarungen vorgenommen werden können. Voraussetzung für die optionalen Verlaufskontrollen sowie deren Dokumentation sind freiwillig geschlossene Vereinbarungen zwischen Krankenkasse und Krankenhaus. Diese Vereinbarungen haben eine angemessene Vergütung der Leistungen sowie deren Dokumentation in der Krankenakte zu beinhalten. Grundsätzlich erscheinen Verlaufskontrollen nach einem halben Jahr, 2 und 5 Jahren sinnvoll. Bei symptomatischen Patientinnen und Patienten können weitere Leistungen neben den Untersuchungen zur Erfassung der Kniegelenksfunktion und dem MRT notwendig werden. Die konkreten Inhalte sind von den Krankenkassen mit dem Krankenhaus in der Vereinbarung einvernehmlich zu regeln.

---

<sup>3</sup> „A Comparison Between the Performance of Chondrocytes Versus Microfracture Technique on Knee Symptoms (SUMMIT)-Study“. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00719576

Absatz 5 unterstreicht die Zielsetzung dieses Beschlusses in Hinblick die Gewährleistung einer qualitätsgesicherten Versorgung in diesem Leistungsbereich.

Ziel des Absatzes 6 ist es sicherzustellen, dass die medizinische Forschung durch diesen Beschluss nicht behindert wird. Daher kann im Rahmen von klinischen Studien nach Good Clinical Practice (GCP) von den Vorgaben in diesem Beschluss abgewichen werden.

#### zu § 2

Die Vorschrift bestimmt den Regelungsgegenstand und schließt die entsprechende Anwendung des Beschlusses für die Erbringung der ACI-M bei anderen Lokalisationen als beim Kniegelenk aus. Darüber hinaus gilt der Beschluss nicht für die kollagen- und periostgedeckte Form der ACI (ACI-C und ACI-P), da der G-BA diesbezüglich bereits am 19. Dezember 2006 einen Beschluss gefasst hat.

#### zu § 3

Zu den einzelnen inhaltlichen Anforderungen verweist § 3 in Absatz 1 auf die Anlage<sup>o</sup>. Satz 2 stellt klar, dass die Anlage ebenso verbindlich ist wie der Beschluss selbst.

Absatz 2 beschreibt Ziele für eine qualitätsgesicherte Versorgung der Patientinnen und Patienten. Die dazugehörigen Parameter sind in der Krankenakte entsprechend zu dokumentieren.

Absatz 3 verpflichtet das Krankenhaus bezüglich der Zellaufbereitung, sofern es diese nicht selbst vornimmt, mit der zellaufbereitenden Institution entsprechende Absprachen zu treffen.

#### zu § 4

Absatz 1 eröffnet die Möglichkeit, freiwillig ergänzende Vereinbarungen zu Verlaufskontrollen und deren Dokumentation zwischen Krankenkasse und Krankenhaus zu treffen. Dies kann gegebenenfalls den Erkenntnisgewinn über längerfristige Ergebnisse der ACI bei den Behandlern fördern. Den Mitgliedern des G-BA ist bewusst, dass diese Ergebnisdokumentation keine Studien ersetzen kann. Darüber hinaus ist der langfristige Nutzen der ACI-M nicht allein von der stationären Behandlung, sondern auch von der ambulanten Nachbetreuung und der Compliance der Patientin bzw. des Patienten abhängig.

In Absatz 2 wird auf Anlage II und die darin enthaltenen Anforderungen zur freiwilligen Verlaufsdokumentation verwiesen. Absatz 3 legt fest, dass bei den Vereinbarungen auf eine angemessene Vergütung der Leistungen zu achten ist. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass eine vollständige Rekrutierung aller stationär behandelten Patientinnen und Patienten den Erfahrungen zufolge schwer zu realisieren ist.

Absatz 4 benennt aus Sicht der beteiligten Experten sinnvolle Termine für Verlaufskontrollen. Hiervon können auch abweichende Regelungen getroffen werden.

zu § 5

Absatz 1 regelt den Nachweis der Erfüllung der Anforderungen gemäß Anlage°III. Demnach hat das Krankenhaus erstmalig mit Inkrafttreten dieser Vereinbarung und ab 2010 erstmals im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen für das Jahr 2011, zumindest einmal jährlich, die Anlage°III gegenüber den örtlichen Sozialleistungsträgern und der Arbeitsgemeinschaft (AG) der Sozialleistungsträger nach § 18 Abs. 2 Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) anzuzeigen. Mit Inkrafttreten dieser Vereinbarung ist lediglich Anlage°III Abschnitt A und ab 2010 im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen für das Jahr 2011 Anlage°III Abschnitt A und B auszufüllen. Bei erstmaligem Nachweis der Anlage°III Abschnitt B sind die Behandlungsfälle ab Inkrafttreten der Vereinbarung und in den Folgenachweisen jeweils die neu hinzugekommenen Behandlungsfälle zu berücksichtigen. Die Befugnisse des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen (MDK) bezüglich der Prüfung werden in Absatz 2 ausgeführt.

zu § 6

Der Beschluss tritt am Tag nach seiner Bekanntmachung im Bundesanzeiger, frühestens am 1. Juli 2009 in Kraft und verliert zum 30. Juni 2014 seine Rechtswirksamkeit. Mit Inkrafttreten der Qualitätsvereinbarung zur ACI-M am Kniegelenk gelten die strukturellen Voraussetzungen, wie sie bereits ähnlich für die Verfahren ACI-P und ACI-C seit dem 1. Juli 2007 gelten.

### 3 Verfahrensablauf

#### 3.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses

Die Überprüfung der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk im Ausschuss Krankenhausgemäß § 137c SGB V<sup>4</sup> wurde mit Datum vom 05.11.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt (vgl. Anhang A, 5.1) und in der Folgezeit aufgenommen. Ab dem 01.01.2004 wurde die Überprüfung im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“<sup>5</sup> und ab dem 01.07.2008 im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V<sup>6</sup> fortgesetzt.

Nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger Nr. 99, Seite 11 933 vom 04.06.2002, der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ 7/2002, Seite 565 und im Deutschen Ärzteblatt Nr. 99, Heft 27 vom 05.07.2002, Eingang der Stellungnahmen, Recherche und Aufarbeitung der wissenschaftlichen Literatur durch die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses wurde die Methode matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation, Lokalisation Kniegelenk in den zuständigen Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses beraten.

Die sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit wurde von der Themengruppe ACI durchgeführt. Die Themengruppe hat die Ergebnisse ihrer Bewertung in einem Themengruppenbericht vom 15.05.2008 dokumentiert (vgl. Teil B).

Die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext hat der Unterausschuss „Methodenbewertung“ (Bereich Krankenhausbehandlung) am 12.09.2008 beraten. Die – im Hinblick auf die intendierte Aussetzung – erforderlichen Anforderungen an die Qualität für die matrixassoziierte ACI am Kniegelenk wurden ebenfalls in der Sitzung am 12.09.2008 beraten.

Der sektorenübergreifende Unterausschuss „Methodenbewertung“<sup>7</sup> hat in seiner konstituierenden Sitzung am 28.10.2008 die Arbeitsgruppe ACI mit der Fortsetzung der sektorspezifischen Beratung beauftragt. Der sektorübergreifende Unterausschuss Methodenbewertung hat auf Basis der Vorarbeiten der Arbeitsgruppe ACI die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext und die Beratung der Anforderungen an die Qualität für die matrixassoziierte ACI am Kniegelenk am 05.02.2009 unter Einbezug der entsprechenden Stellungnahme der Bundesärztekammer durchgeführt (vgl. Teil C). Zusätzlich erfolgte am 02.04.2009 eine Beratung zur Vorbereitung der Beteiligung nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V (nF) (siehe unten, Kap. 3.3).

---

<sup>4</sup> i.d.F. des GKV-Gesundheitsreformgesetzes vom 22.12.1999 (BGBl I 2626, 2639); geändert durch Art. 1 Nr. 6 Fallpauschalengesetz vom 23.4.2002 (BGBl I 1412)

<sup>5</sup> i.d.F. des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes (GMG) vom 14.11.2003 (BGBl I 2190)

<sup>6</sup> i.d.F. des GKV-Wettbewerbstärkungsgesetzes (GKV-WSG) vom 26.03.2007 (BGBl I 378)

<sup>7</sup> Gemäß § 91 SGB V i.d.F. des GKV-WSG sind die Unterausschüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Regel sektorenübergreifend zu gestalten. Der sektorenübergreifende Unterausschuss Methodenbewertung hat sich am 28.10.2008 konstituiert.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 23.04.2009 die in den Kapiteln 4.1 und 4.2 abgebildeten Beschlüsse gefasst.

### **3.2 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V**

Der Bundesärztekammer wurden mit Schreiben vom 22.09.2008 der Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung des UA Methodenbewertung vom 12.09.2008, der Themengruppenbericht und die – im Hinblick auf die intendierte Aussetzung – erforderlichen Anforderungen an die Qualität für die matrixassoziierte ACI am Kniegelenk zur Stellungnahme übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 20.10.2008 eine Stellungnahme abgegeben. Die Stellungnahme wurde in die weiteren Beratungen einbezogen.

### **3.3 Beteiligung der Organisationen nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V (nF)**

Kurz vor Abschluss des Beratungsverfahrens zur ACI-M am Kniegelenk ergab sich folgende Gesetzesänderung: Gemäß Artikel 3 Nr. 7a des Krankenhausfinanzierungsreformgesetzes (KHRG) wird in Bezug auf § 137 Abs. 1 SGB V für den Verband der privaten Krankenversicherung, für die Bundesärztekammer sowie für die Berufsorganisationen der Pflegeberufe ein Beteiligungsrecht eingeführt. Die Gesetzesänderung wurde am 18.12.2008 vom Bundestag beschlossen und ist nach Beratung am 13.02.2009 im Bundesrat am 25.03.2009 in Kraft getreten.

Den nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V (n.F.) zu beteiligenden Organisationen (Verband der privaten Krankenversicherung, Bundesärztekammer, Pflegerat) wurde der Beschlussentwurf über die Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziiierter ACI am Kniegelenk am 02.03.2009 mit der Möglichkeit der Stellungnahme übermittelt.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 02.04.2009 die eingegangenen Stellungnahmen des Verbandes der privaten Krankenversicherung und der Bundesärztekammer beraten. Da die von den Stellungnehmenden genannten Aspekte bereits in den früheren Beratungen im Rahmen der Erarbeitung des Beschlussentwurfs zu den QS-Maßnahmen adressiert worden waren, wurden keine Änderungen am Beschlussentwurf vorgenommen.

## **4 Beschluss**

### **4.1 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 23.04.2009 zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung**

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:**  
**Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk**

Vom 23. April 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 23. April 2009 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. 2006 S. 4466), zuletzt geändert am 19. Juni 2008 (BAnz. 2008 S. 3571), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage II „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“ wird nach Nummer 1.1 folgende Nummer angefügt:  
„1.2 Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk  
Beschluss gültig bis 30.06.2014“
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger, frühestens am 1. Juli 2009 in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [.g-ba.de](http://g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 23. April 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gem. § 91 SGB V  
Für den Vorsitzenden

Schmacke

## **4.2 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 23.04.2009 zu Qualitätssicherungsmaßnahmen**

### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziierter autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk**

Vom 23. April 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 23. April 2009 im Rahmen der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und der Aussetzung der Beschlussfassung gemäß Kapitel 2 § 14 Abs. 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses folgenden Beschluss gefasst:

#### **„Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziierter autologer Chondrozytenimplantation (ACI-M)<sup>1</sup> am Kniegelenk**

##### **§ 1 Grundlage und Zweck des Beschlusses**

- (1) Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur „matrixassozierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk“ die Beschlussfassung gemäß Kapitel 2 § 14 Abs. 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum 30. Juni 2014 aus.
- (2) Die Aussetzung wird gemäß Kapitel 2 § 14 Abs. 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses mit Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung sowie an die Dokumentation verbunden.
- (3) <sup>1</sup> Der Beschluss beinhaltet verbindliche Anforderungen (Anlage I), die von allen Krankenhäusern, die die Methode ACI-M am Kniegelenk zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen, zu erfüllen sind. <sup>2</sup> Die Vorgaben beruhen auf einem Expertenkonsens.
- (4) Der Beschluss beinhaltet weiterhin Anforderungen (Anlage II), die zwischen Krankenkassen und Krankenhäusern zusätzlich auf freiwilliger Basis vereinbart werden können.
- (5) Ziel des Beschlusses ist es, eine qualitätsgesicherte Versorgung in diesem Leistungsbereich zu gewährleisten.
- (6) Die Durchführung klinischer Studien bleibt von diesem Beschluss unberührt.

---

<sup>1</sup> Die Bezeichnungen autologe Chondrozytenimplantation (ACI) und autologe Chondrozytentransplantation (ACT) werden synonym verwendet.



## § 2 Gegenstand der Regelung

<sup>1</sup> Der Beschluss regelt die Anforderungen an die Qualität und die Dokumentation für die Erbringung der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk. <sup>2</sup> Besonderes Merkmal des Verfahrens, welches Gegenstand dieser Regelung ist, ist die Einbringung der Chondrozyten in den Defekt mittels einer Trägersubstanz („Matrix“) aus verschiedenen Biomaterialien. <sup>3</sup> Der Beschluss gilt nicht für andere Verfahren der autologen Chondrozytenimplantation (kollagengedeckt (ACI-C), periostgedeckt (ACI-P)) und andere Lokalisationen als dem Kniegelenk.

## § 3 Verbindliche Anforderungen an die Qualität und Dokumentation

(1) <sup>1</sup> Die verbindlichen Anforderungen an die Strukturqualität, sowie an die Dokumentation werden in der Anlage I zu diesem Beschluss vorgegeben. <sup>2</sup> Die Anlage ist Bestandteil dieses Beschlusses.

(2) <sup>1</sup> Ziel ist eine qualitätsgesicherte Versorgung der Patientinnen und Patienten. <sup>2</sup> Diese geht damit einher, dass in weniger als 10 % der Fälle von dem Kriterium

- Arthrosegrad nicht größer II nach Kellgren und Lawrence

und in insgesamt weniger als 10 % der Fälle von den Kriterien

- Achsabweichung (varus bei betroffener medialer Kondyle oder valgus bei betroffener lateraler Kondyle) im betroffenen Kniegelenk zum Zeitpunkt der Implantation der Knorpelzellen nicht größer 5 Grad von der physiologischen Achse
- Bandinstabilität nicht größer 1. Grades nach Lachman im betroffenen Kniegelenk zum Zeitpunkt der Implantation der Zellen

abgewichen wird.

<sup>3</sup> Die in der Anlage I unter Abschnitt B genannten Parameter sind in der Krankenakte zu dokumentieren.

(3) <sup>1</sup> Das Krankenhaus ist verpflichtet, sofern die Zellaufbereitung nicht durch das Krankenhaus selbst vorgenommen wird, mit der zellaufbereitenden Institution eine Absprache über Zielvorgaben für die Zellaufbereitung gemäß Anlage I, Abschnitt A3 zu diesem Beschluss zu treffen. <sup>2</sup> Die Absprache soll auch beinhalten, dass die zellaufbereitende Institution das Krankenhaus rechtzeitig über aufgetretene Abweichungen zu den Vorgaben für die Zellaufbereitung zu informieren hat.

## § 4 Anforderungen an optional durchzuführende ambulante Verlaufskontrollen und deren Dokumentation

(1) Zur Qualitätssicherung sowie zum längerfristigen Erkenntnisgewinn über die ACI-M, können Krankenhäuser und Krankenkassen in beiderseitigem Einvernehmen und auf freiwilliger Basis ergänzende Vereinbarungen zu Verlaufskontrollen und deren Dokumentation abschließen.

- (2) <sup>1</sup>Anforderungen an die freiwillige Verlaufsdokumentation sowie dafür notwendigerweise zu erbringende ambulante Leistungen werden in der Anlage II zu diesem Beschluss genannt. <sup>2</sup>Die Anlage ist Bestandteil dieses Beschlusses.
- (3) <sup>1</sup>Voraussetzung für die freiwilligen Verlaufskontrollen und deren Dokumentation durch das Krankenhaus ist eine ergänzende Vereinbarung zwischen Krankenkasse und Krankenhaus für den Leistungsbereich der ACI-M. <sup>2</sup>Diese soll angemessene Regelungen zur zusätzlichen Vergütung der ergänzend ambulant erbrachten Leistungen des Krankenhauses und deren Dokumentation enthalten.
- (4) <sup>1</sup>Als angemessene Zeitpunkte für ambulante Verlaufskontrollen bieten sich 0,5, 2 und 5 Jahre nach dem operativen Eingriff an. <sup>2</sup>Hiervon abweichende Regelungen können von den Krankenkassen und den Krankenhäusern getroffen werden.

### § 5 Nachweisverfahren

- (1) <sup>1</sup>Der Nachweis der Erfüllung der Anforderungen ist anhand des Vordrucks nach Anlage III gegenüber den örtlichen Sozialleistungsträgern und der Arbeitsgemeinschaft (AG) der Sozialleistungsträger nach § 18 Abs. 2 Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) erstmals mit Inkrafttreten dieser Vereinbarung (gemäß Anlage I, Abschnitt A) und ab 2010 erstmals im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen für das Jahr 2011, zumindest einmal jährlich (gemäß Anlage I, Abschnitt A und B in Verbindung mit § 3 Abs. 2), zu erbringen.
- <sup>2</sup>Der Nachweis des Krankenhauses gilt nach Vorlage des ausgefüllten Vordrucks nach Anlage III gemäß Satz 1 erbracht, solange eine Prüfung nach Abs. 2 die Angaben in dem Vordruck nach Anlage III nicht widerlegt.
- (2) <sup>1</sup>Der Medizinische Dienst der Krankenversicherung (MDK) ist berechtigt, in einzelnen Kliniken die Richtigkeit der Angaben in dem ausgefüllten Vordruck nach Anlage III vor Ort zu überprüfen. <sup>2</sup>Bis spätestens 4 Wochen vor der Prüfung hat die Krankenkasse dem Krankenhaus eine Information über den Grund der Prüfung zu übermitteln.

### § 6 Inkrafttreten und Gültigkeitsdauer

Der Beschluss tritt am Tag nach seiner Bekanntmachung im Bundesanzeiger, frühestens am 1. Juli 2009 in Kraft und tritt mit Ablauf des 30. Juni 2014 außer Kraft.

**Protokollnotiz  
zur Bekanntmachung des Beschlusses über  
Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziierter  
autologer Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk**

Vom 23. April 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt, die Beratung zur matrixassozierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk zum 01. Juli 2013 gemeinsam mit den Beratungen zu den kollagen- und periostgedeckten Verfahren der ACI am Kniegelenk (ACI-C und ACI-P) erneut aufzugreifen.“

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [.g-ba.de](http://g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 23. April 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gem. § 91 SGB V  
Für den Vorsitzenden

Schmacke

## Anlage I

### Verbindliche Anforderungen

In dieser Anlage werden die verbindlichen Anforderungen an die Qualität und die Dokumentation dargestellt.

#### **A Anforderungen an die Strukturqualität**

<sup>1</sup>Mit den personellen Anforderungen soll sichergestellt werden, dass qualifiziertes Personal für die Behandlung der Patientinnen und Patienten zur Verfügung steht.

<sup>2</sup>Die Anforderungen an die Zellaufarbeitung sollen die Voraussetzungen für eine hochwertige Qualität der zu implantierenden Zellen schaffen.

#### **A1 Qualifikation des ärztlichen Personals**

Mindestens eine Ärztin oder ein Arzt, die oder der über folgende Qualifikationen verfügt:

- a) Abgeschlossene Weiterbildung zur bzw. zum
  - Fachärztin oder Facharzt für Orthopädie oder
  - Fachärztin oder Facharzt für Chirurgie mit Schwerpunkt Unfallchirurgie oder
  - Fachärztin oder Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie
- b) Erfahrungen in der offenen und arthroskopischen Kniegelenkschirurgie
- c) Erfahrungen mit der ACI-M durch
  - Nachweis, dass die ACI-M durch die Ärztin oder den Arzt schon vor dem Inkrafttreten des Beschlusses angewandt wurde oder
  - Nachweis über eine Hospitation bei einer Anwenderin oder einem Anwender und
  - Nachweis über die Teilnahme an einer Schulung/Fortbildung zur ACI-M

#### **A2 Qualifikation des nicht-ärztlichen Personals**

Mindestens eine Fachkraft in Physiotherapie (z. B. Physiotherapeutin oder Physiotherapeut gemäß MPhG)

### **A3 Anforderungen an die Zellaufbereitung**

<sup>1</sup> Bezüglich der Aufbereitung von Knorpelzellpräparaten wird auf die Anforderungen der gültigen gesetzlichen Bestimmungen verwiesen. <sup>2</sup> Darüber hinaus ist von der zellaufbereitenden Institution in regelmäßigen Abständen der exemplarische Nachweis der Synthesefähigkeit durch Bestimmung knorpelspezifischer Proteine zu erbringen, sofern anderweitige Vorschriften nichts Abweichendes regeln.

### **B Anforderungen an die Dokumentation**

<sup>1</sup> Ziel der Dokumentation ist eine qualitätsgesicherte Versorgung der Patientinnen und Patienten. <sup>2</sup> Zu allen mit einer ACI-M am Kniegelenk behandelten Patientinnen und Patienten sind hierfür folgende Parameter in der Krankenakte zu dokumentieren:

- Diagnose, die zum Einsatz der ACI-M geführt hat
- Klassifikation der Läsion(en) nach ICRS (ICRS grade)
- Defektgröße(n) (in cm<sup>2</sup>)
- Defekt-Lokalisation(en)
- Achsabweichung im betroffenen Kniegelenk (zum Zeitpunkt der Implantation der Knorpelzellen; in Grad von der physiologischen Achse)
- Bandinstabilität (sofern vorhanden) in Grad nach Lachman (zum Zeitpunkt der Implantation der Knorpelzellen)
- Arthrosegrad nach Kellgren und Lawrence
- Vitalität der implantierten Zellen (in %; Herstellerangabe)
- Ein standardisierter Score mit präoperativer Erfassung der Kniegelenksfunktion (z.B. knee society score, Cincinnati score, HSS (Hospital for special surgery score), ICRS)

## Anlage II

### **Anforderungen an optional durchzuführende Verlaufskontrollen und deren Dokumentation**

In dieser Anlage werden Anforderungen an die freiwilligen Verlaufskontrollen und deren Dokumentation dargestellt.

#### **A Durchzuführende Nachfolgeuntersuchungen**

Um die Verlaufskontrollen und deren Dokumentation zu sichern, sind folgende Untersuchungen zu den vertraglich vereinbarten Terminen durchzuführen:

- Leistungen zur Ermittlung der Kniegelenksfunktion
- Radiologische Untersuchungen des Kniegelenkes bei symptomatischen Patientinnen und Patienten ggf. inklusive MRT

#### **B Anforderungen an die Dokumentation der Verlaufskontrollen**

Zu allen vom jeweiligen Krankenhaus mit einer ACI-M am Kniegelenk behandelten Patientinnen und Patienten sind zu den von den Vertragsparteien vor Ort vereinbarten Verlaufskontrollen folgende Parameter in der Krankenakte zu dokumentieren:

- Ergebnis der Kniegelenksfunktionsprüfung mit dem auch präoperativ verwendeten Score.

**Anlage III**

**Checkliste zur Abfrage der Qualitätskriterien  
zum „Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei  
matrixassoziierter autologer Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk“**

**Selbsteinstufung:**

Die medizinische Einrichtung \_\_\_\_\_ in \_\_\_\_\_

erfüllt die Voraussetzungen für die Erbringung der „matrixassozierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-M)“.

**Allgemeine Hinweise:**

Sämtliche Unterlagen, die notwendig sind, um die Richtigkeit der nachfolgenden Angaben beurteilen zu können, sind bei Prüfungen dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) vor Ort vorzulegen.

## **Abschnitt A Anforderungen an die Strukturqualität gemäß § 3 Abs. 1 und 3**

### **A1 Qualifikation des ärztlichen Personals**

Mindestens eine Ärztin oder ein Arzt, die oder der über folgende Qualifikationen verfügt:

a) Abgeschlossene Weiterbildung zur oder zum:

- Fachärztin oder Facharzt für Orthopädie
- oder Fachärztin oder Facharzt für Chirurgie mit Schwerpunkt Unfallchirurgie
- oder Fachärztin oder Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie

b) Erfahrungen in der offenen und arthroskopischen Kniegelenkschirurgie

c) Erfahrungen mit der matrixassoziierten ACI (ACI-M) durch

- Nachweis, dass die ACI-M durch die Ärztin oder den Arzt schon vor dem Inkrafttreten des Beschlusses angewandt wurde
- oder Nachweis über eine Hospitation bei einer Anwenderin oder einem Anwender und Nachweis über die Teilnahme an einer Schulung/Fortbildung zur ACI-M

### **A2 Qualifikation des nicht-ärztlichen Personals**

Mindestens eine Fachkraft in Physiotherapie (z. B. Physiotherapeutin oder Physiotherapeut gemäß MPhG)

### **A3 Anforderungen an die Zellaufbereitung**

Nachweis der Synthesefähigkeit durch knorpelspezifische Proteine gemäß § 3 Abs. 3



**Abschnitt B Anforderungen an die Dokumentation gemäß § 3 Abs. 2**

Abweichung in weniger als 10 % der Fälle von dem nachfolgendem Kriterium:

- Arthrosegrad nicht größer II nach Kellgren und Lawrence

Abweichungen in insgesamt weniger als 10 % der Fälle von den Kriterien:

- Achsabweichung (varus bei betroffener medialer Kondyle oder valgus bei betroffener lateraler Kondyle) im betroffenen Kniegelenk zum Zeitpunkt der Implantation der Knorpelzellen nicht größer 5 Grad von der physiologischen Achse
- Bandinstabilität nicht größer 1. Grades nach Lachman im betroffenen Kniegelenk zum Zeitpunkt der Implantation der Zellen

**Abschnitt C Unterschriften**

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt:

Ort Datum Ärztliche Leitung der leistungserbringenden Abteilung

Ort Datum Geschäftsführung oder Verwaltungsdirektion des Krankenhauses

## 5 Anhang

### 5.1 Antrag der Spitzenverbände der Krankenkassen

AEV • 53719 Siegburg

An den  
Vorsitzenden des „Ausschusses Krankenhaus“  
Herrn Herwig Schirmer  
% Deutsche Krankenhausgesellschaft  
Münsterstraße 169  
40476 Düsseldorf

nachrichtlich:  
Mitglieder des „Ausschusses Krankenhaus“

### **Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Krankenkassen**

**Kontaktstelle:**

AEV - Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V.  
Frankfurter Straße 84  
53721 Siegburg  
Telefon: (0 22 41) 1 08-0

**Ihr Ansprechpartner:**

Dr. Johannes Bruns

Unser Zeichen: 21/Br/mar  
Durchwahl: (0 22 41) 1 08-322  
Telefax: (0 22 41) 1 08-248  
E-Mail: Johannes.Bruns@vdak-aev.de  
21/Br/mar

05. November 2001

### **Antrag zur Beratung der „Autologen Chondrozyten Implantation“ im „Ausschuss Krankenhaus“**

Sehr geehrter Herr Schirmer,

wie in der konstituierenden Sitzung des „Ausschusses Krankenhaus“ am 29. August 2001 bereits angekündigt, stellen wir den Antrag zur Beratung der „Autologen Chondrozyten Implantation“ (ACI).

Die ACI ist ein neues, noch unzureichend belegtes und unzureichend standardisiertes Verfahren, um akute und chronische Knorpelschäden zu therapieren. Die Methode wurde zunächst für die Behandlung von Knorpelschäden des Knies entwickelt, wird aber inzwischen auch für die Behandlung kleiner Gelenke propagiert.

Der Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen hat die ACI bereits abschließend beraten und sich bezüglich der Leistungserbringung wie folgt geäußert:  
„Unabhängig von der Beurteilung des Nutzens sollte die Anwendung der „Autologen Chondrozytenimplantation“ auf Grund der Art und des Umfangs des operativen Eingriffes (großer offener Gelenkseingriff mit stationärer Nachbehandlung) ausschließlich im Rahmen von Studien unter stationären Bedingungen erfolgen“.  
Der die Überprüfung der ACI durchführende Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ stellt in seinem Bericht vom 11.04.2000 zusammenfassend fest:  
„Die aktuelle Analyse und Bewertung der Stellungnahmen, der wissenschaftlichen Literatur und sonstigen Fundstellen konnten keinen hinreichenden Beleg für die Wirksamkeit und medizinische Notwendigkeit bei den verschiedenen Indikationen belegen.“

---

Der Arbeitsgemeinschaft gehören an:

- AOK-Bundesverband, Bonn
- BKK Bundesverband, Essen
- IKK-Bundesverband, Bergisch Gladbach
- See-Krankenkasse, Hamburg
- Verband der Angestellten-Krankenkassen e.V., Siegburg
- AEV-Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V., Siegburg
- Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel
- Bundesknappschaft, Bochum

Nach der systematischen Überprüfung des Verfahrens im „Ausschuss Krankenhaus“ sollen die Indikationen festgelegt werden, für die die „Autologen Chondrozytenimplantation“ zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung im stationären Bereich ggf. in Studien angewandt werden kann.

Der HTA-Bericht „Autologen Chondrozytenimplantation“ des Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen vom 10.04.2000 ist im Internet öffentlich zugänglich (<http://daris.kbv.de/daris/daris.asp>). Als Bestandteil des Antrages wurde dieser Bericht als Anlage auf CD-ROM beigefügt und sollte als Grundlage für die Beratungen genutzt werden.

Mit freundlichen Grüßen



Herbert Rebscher  
Vorsitzender des Vorstandes

Anlage

### **Indikationsliste zum Beratungsantrag ‚ACI‘ gestellt am 05.11.2001**

Entsprechend dem nach §137c SGB V gestellten Antrag der Spitzenverbände der Krankenkassen vom 05.11.2001 werden zur Beratung die folgenden Indikationen beantragt:

Knorpeldefekte, die bis zum subchondralen Knochenlager reichen bzw. Osteochondrosis dissecans an allen operativ zugänglichen Gelenken, insbesondere an

- medialem und lateralem Femurkondylus bzw. der Femurgleitrinne
- Patellarrückfläche
- Schienbeinkopf
- Schultergelenk
- Sprunggelenk
- Großzehengrundgelenk
- Fingergelenke
- Tibiakopf

Die Indikationsliste enthält die im Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen beratenen Indikationen.

5.2 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V durch das BMG



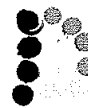
Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

22. Juni 2009 1268

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original: <i>BK 27/6/09</i>			
Kopie.			
Eingang: 22. Juni 2009			UP
GF	Mi-VL	QS-V	AM
P/O	Recht	FB-Med.	REFERAT 213
Gemeinsamer Bundesausschuss			BEARBEITET VON Adina Wiebe



Freiheit  
Einheit  
Demokratie

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin  
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin

TEL +49 (0)30 18 441-4242  
FAX +49 (0)30 18 441-3788  
E-MAIL adina.wiebe@bmg.bund.de  
INTERNET www.bmg.bund.de

Bonn, 18. Juni 2009  
AZ 213 - 44746 - 34

**Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 23. April 2009**

- hier:
1. Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL):  
Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk
  2. Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziiierter autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk
  3. Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL):  
Redaktionelle Änderung in Anlage II
  4. Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk vom 19.12.2006:  
Redaktionelle Änderung

Sehr geehrte Damen und Herren,

die o.g. von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten Beschlüsse vom 23. April 2009 werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Langenbacher

### 5.3 Veröffentlichung des Beschlusses

#### 5.3.1 Beschluss zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung

Bundesanzeiger Nummer 104 – Seite 2435 vom 17. Juli 2009

**Bekanntmachung [1128 A]  
eines Beschlusses  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Richtlinie  
Methoden Krankenhausbehandlung:  
Matrixassoziierte autologe  
Chondrozytenimplantation am Kniegelenk**

**Vom 23. April 2009**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 23. April 2009 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), zuletzt geändert am 19. Juni 2008 (BAnz. S. 3571), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage II „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“ wird nach Nummer 1.1 folgende Nummer angefügt:

„1.2 Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk

Beschluss gültig bis 30.06.2014“

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger, frühestens am 1. Juli 2009 in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 23. April 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß §91 SGB V

Für den Vorsitzenden  
Schmacke

### 5.3.2 Beschluss zu Qualitätssicherungsmaßnahmen

Bundesanzeiger Nummer 104 – Seite 2433 vom 17. Juli 2009

#### Bundesministerium für Gesundheit

##### **Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziierter autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk**

[1135 A]

Vom 23. April 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 23. April 2009 im Rahmen der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und der Aussetzung der Beschlussfassung gemäß Kapitel 2 § 14 Absatz 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses folgenden Beschluss gefasst:

##### **„Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziierter autologer Chondrozytenimplantation (ACI-M)\* am Kniegelenk**

###### § 1

###### Grundlage und Zweck des Beschlusses

- (1) Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur „matrixassozierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk“ die Beschlussfassung gemäß Kapitel 2 § 14 Absatz 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum 30. Juni 2014 aus.
- (2) Die Aussetzung wird gemäß Kapitel 2 § 14 Absatz 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses mit Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung sowie an die Dokumentation verbunden.
- (3) <sup>1</sup>Der Beschluss beinhaltet verbindliche Anforderungen (Anlage I), die von allen Krankenhäusern, die die Methode ACI-M am Kniegelenk zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen, zu erfüllen sind. <sup>2</sup>Die Vorgaben beruhen auf einem Expertenkonsens.
- (4) Der Beschluss beinhaltet weiterhin Anforderungen (Anlage II), die zwischen Krankenkassen und Krankenhäusern zusätzlich auf freiwilliger Basis vereinbart werden können.
- (5) Ziel des Beschlusses ist es, eine qualitätsgesicherte Versorgung in diesem Leistungsbereich zu gewährleisten.
- (6) Die Durchführung klinischer Studien bleibt von diesem Beschluss unberührt.

###### § 2

###### Gegenstand der Regelung

<sup>1</sup>Der Beschluss regelt die Anforderungen an die Qualität und die Dokumentation für die Erbringung der matrixassozierten

autologen Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk. <sup>2</sup>Besonderes Merkmal des Verfahrens, welches Gegenstand dieser Regelung ist, ist die Einbringung der Chondrozyten in den Defekt mittels einer Trägersubstanz („Matrix“) aus verschiedenen Biomaterialien. <sup>3</sup>Der Beschluss gilt nicht für andere Verfahren der autologen Chondrozytenimplantation (kollagengedeckt [ACI-C], periostgedeckt [ACI-P]) und andere Lokalisationen als dem Kniegelenk.

###### § 3

###### Verbindliche Anforderungen an die Qualität und Dokumentation

(1) <sup>1</sup>Die verbindlichen Anforderungen an die Strukturqualität sowie an die Dokumentation werden in der Anlage I zu diesem Beschluss vorgegeben. <sup>2</sup>Die Anlage ist Bestandteil dieses Beschlusses.

(2) <sup>1</sup>Ziel ist eine qualitätsgesicherte Versorgung der Patientinnen und Patienten. <sup>2</sup>Diese geht damit einher, dass in weniger als 10 % der Fälle von dem Kriterium

- Arthrosegrad nicht größer II nach Kellgren und Lawrence und in insgesamt weniger als 10 % der Fälle von den Kriterien
- Achsabweichung (varus bei betroffener medialer Kondyle oder valgus bei betroffener lateraler Kondyle) im betroffenen Kniegelenk zum Zeitpunkt der Implantation der Knorpelzellen nicht größer 5 Grad von der physiologischen Achse
- Bandinstabilität nicht größer 1. Grades nach Lachman im betroffenen Kniegelenk zum Zeitpunkt der Implantation der Zellen abgewichen wird.

<sup>3</sup>Die in der Anlage I unter Abschnitt B genannten Parameter sind in der Krankenakte zu dokumentieren.

(3) <sup>1</sup>Das Krankenhaus ist verpflichtet, sofern die Zellaufbereitung nicht durch das Krankenhaus selbst vorgenommen wird, mit der zellaufbereitenden Institution eine Absprache über Zielvorgaben für die Zellaufbereitung gemäß Anlage I, Abschnitt A3 zu diesem Beschluss zu treffen. <sup>2</sup>Die Absprache soll auch beinhalten, dass die zellaufbereitende Institution das Krankenhaus rechtzeitig über aufgetretene Abweichungen zu den Vorgaben für die Zellaufbereitung zu informieren hat.

###### § 4

###### Anforderungen an optional durchzuführende ambulante Verlaufskontrollen und deren Dokumentation

(1) Zur Qualitätssicherung sowie zum längerfristigen Erkenntnisgewinn über die ACI-M können Krankenhäuser und Krankenkassen in beiderseitigem Einvernehmen und auf freiwilliger Basis ergänzende Vereinbarungen zu Verlaufskontrollen und deren Dokumentation abschließen.

(2) <sup>1</sup>Anforderungen an die freiwillige Verlaufsdokumentation sowie dafür notwendigerweise zu erbringende ambulante Leistungen werden in der Anlage II zu diesem Beschluss genannt. <sup>2</sup>Die Anlage ist Bestandteil dieses Beschlusses.

(3) <sup>1</sup>Voraussetzung für die freiwilligen Verlaufskontrollen und deren Dokumentation durch das Krankenhaus ist eine ergänzende Vereinbarung zwischen Krankenkasse und Krankenhaus für den Leistungsbereich der ACI-M. <sup>2</sup>Diese soll angemessene Regelungen zur zusätzlichen Vergütung der ergänzend ambulant erbrachten Leistungen des Krankenhauses und deren Dokumentation enthalten.

(4) <sup>1</sup>Als angemessene Zeitpunkte für ambulante Verlaufskontrollen bieten sich 0,5, 2 und 5 Jahre nach dem operativen Eingriff an. <sup>2</sup>Hiervon abweichende Regelungen können von den Krankenkassen und den Krankenhäusern getroffen werden.

###### § 5

###### Nachweisverfahren

(1) <sup>1</sup>Der Nachweis der Erfüllung der Anforderungen ist anhand des Vordrucks nach Anlage III gegenüber den örtlichen Sozialleistungsträgern und der Arbeitsgemeinschaft (AG) der Sozialleistungsträger nach § 18 Absatz 2 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes (KHG) erstmals mit Inkrafttreten dieser Vereinbarung (gemäß Anlage I Abschnitt A) und ab 2010 erstmals im Rahmen der Pflegetätigkeitverhandlungen für das Jahr 2011, zumindest einmal jährlich (gemäß Anlage I Abschnitt A und B in Verbindung mit § 3 Absatz 2), zu erbringen.

<sup>2</sup>Der Nachweis des Krankenhauses gilt nach Vorlage des ausgefüllten Vordrucks nach Anlage III gemäß Satz 1 erbracht, solange eine Prüfung nach Absatz 2 die Angaben in dem Vordruck nach Anlage III nicht widerlegt.

(2) <sup>1</sup>Der Medizinische Dienst der Krankenversicherung (MDK) ist berechtigt, in einzelnen Kliniken die Richtigkeit der Angaben in dem ausgefüllten Vordruck nach Anlage III vor Ort zu überprüfen. <sup>2</sup>Bis spätestens 4 Wochen vor der Prüfung hat die Krankenkasse dem Krankenhaus eine Information über den Grund der Prüfung zu übermitteln.

§6

Inkrafttreten und Gültigkeitsdauer

Der Beschluss tritt am Tag nach seiner Bekanntmachung im Bundesanzeiger, frühestens am 1. Juli 2009 in Kraft und tritt mit Ablauf des 30. Juni 2014 außer Kraft.

<sup>\*)</sup> Die Bezeichnungen autologe Chondrozytenimplantation (ACI) und autologe Chondrozytentransplantation (ACT) werden synonym verwendet.

Protokollnotiz  
zur Bekanntmachung des Beschlusses über  
Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziierter  
autologer Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk  
Vom 23. April 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt, die Beratung zur matrixassozierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk zum 1. Juli 2013 gemeinsam mit den Beratungen zu den kollagen- und periotgedeckten Verfahren der ACI am Kniegelenk (ACI-C und ACI-P) erneut aufzugreifen.“

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 23. April 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß §91 SGB V  
Für den Vorsitzenden  
Schmacke

Anlage I

**Verbindliche Anforderungen**

In dieser Anlage werden die verbindlichen Anforderungen an die Qualität und die Dokumentation dargestellt.

A Anforderungen an die Strukturqualität

<sup>1</sup>Mit den personellen Anforderungen soll sichergestellt werden, dass qualifiziertes Personal für die Behandlung der Patientinnen und Patienten zur Verfügung steht. <sup>2</sup>Die Anforderungen an die Zellaufbereitung sollen die Voraussetzungen für eine hochwertige Qualität der zu implantierenden Zellen schaffen.

A1 Qualifikation des ärztlichen Personals

Mindestens eine Ärztin oder ein Arzt, die oder der über folgende Qualifikationen verfügt:

- a) Abgeschlossene Weiterbildung zur bzw. zum
  - Fachärztin oder Facharzt für Orthopädie oder
  - Fachärztin oder Facharzt für Chirurgie mit Schwerpunkt Unfallchirurgie oder
  - Fachärztin oder Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie
- b) Erfahrungen in der offenen und arthroskopischen Kniegelenkschirurgie
- c) Erfahrungen mit der ACI-M durch
  - Nachweis, dass die ACI-M durch die Ärztin oder den Arzt schon vor dem Inkrafttreten des Beschlusses angewandt wurde oder
  - Nachweis über eine Hospitation bei einer Anwenderin oder einem Anwender und
  - Nachweis über die Teilnahme an einer Schulung/Fortbildung zur ACI-M

A2 Qualifikation des nicht-ärztlichen Personals

Mindestens eine Fachkraft in Physiotherapie (z. B. Physiotherapeutin oder Physiotherapeut gemäß MPhG)

A3 Anforderungen an die Zellaufbereitung

<sup>1</sup>Bezüglich der Aufbereitung von Knorpelzellpräparaten wird auf die Anforderungen der gültigen gesetzlichen Bestimmungen verwiesen. <sup>2</sup>Darüber hinaus ist von der zellaufbereitenden Insti-

tution in regelmäßigen Abständen der exemplarische Nachweis der Synthesefähigkeit durch Bestimmung knorpelspezifischer Proteine zu erbringen, sofern anderweitige Vorschriften nichts Abweichendes regeln.

B Anforderungen an die Dokumentation

<sup>1</sup>Ziel der Dokumentation ist eine qualitätsgesicherte Versorgung der Patientinnen und Patienten. <sup>2</sup>Zu allen mit einer ACI-M am Kniegelenk behandelten Patientinnen und Patienten sind hierfür folgende Parameter in der Krankenakte zu dokumentieren:

- Diagnose, die zum Einsatz der ACI-M geführt hat
- Klassifikation der Läsion(en) nach ICRS (ICRS grade)
- Defektgröße(n) (in cm<sup>2</sup>)
- Defekt-Lokalisation(en)
- Achsabweichung im betroffenen Kniegelenk (zum Zeitpunkt der Implantation der Knorpelzellen; in Grad von der physiologischen Achse)
- Bandinstabilität (sofern vorhanden) in Grad nach Lachman (zum Zeitpunkt der Implantation der Knorpelzellen)
- Arthrosegrad nach Kellgren und Lawrence
- Vitalität der implantierten Zellen (in %; Herstellerangabe)
- ein standardisierter Score mit präoperativer Erfassung der Kniegelenksfunktion (z. B. knee society score, Cincinnati score, HSS [Hospital for special surgery score], ICRS)

Anlage II

**Anforderungen an optional durchzuführende Verlaufskontrollen und deren Dokumentation**

In dieser Anlage werden Anforderungen an die freiwilligen Verlaufskontrollen und deren Dokumentation dargestellt.

A Durchzuführende Nachfolgeuntersuchungen

Um die Verlaufskontrollen und deren Dokumentation zu sichern, sind folgende Untersuchungen zu den vertraglich vereinbarten Terminen durchzuführen:

- Leistungen zur Ermittlung der Kniegelenksfunktion
- Radiologische Untersuchungen des Kniegelenkes bei symptomatischen Patientinnen und Patienten ggf. inklusive MRT

B Anforderungen an die Dokumentation der Verlaufskontrollen

Zu allen vom jeweiligen Krankenhaus mit einer ACI-M am Kniegelenk behandelten Patientinnen und Patienten sind zu den von den Vertragsparteien vor Ort vereinbarten Verlaufskontrollen folgende Parameter in der Krankenakte zu dokumentieren:

- Ergebnis der Kniegelenksfunktionsprüfung mit dem auch präoperativ verwendeten Score.

Anlage III

**Checkliste zur Abfrage der Qualitätskriterien zum „Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziierter autologer Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk“**

Selbsteinstufung:

Die medizinische Einrichtung ..... in ..... erfüllt die Voraussetzungen für die Erbringung der „matrixassozierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-M)“.

Allgemeine Hinweise:

Sämtliche Unterlagen, die notwendig sind, um die Richtigkeit der nachfolgenden Angaben beurteilen zu können, sind bei Prüfungen dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) vor Ort vorzulegen.

**Abschnitt A Anforderungen an die Strukturqualität gemäß §3 Absatz 1 und 3**

A1 Qualifikation des ärztlichen Personals

Mindestens eine Ärztin oder ein Arzt, die oder der über folgende Qualifikationen verfügt:

- a) Abgeschlossene Weiterbildung zur oder zum:
  - Fachärztin oder Facharzt für Orthopädie  ja  nein
  - oder Fachärztin oder Facharzt für Chirurgie mit Schwerpunkt Unfallchirurgie  ja  nein
  - oder Fachärztin oder Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie  ja  nein



b) Erfahrungen in der offenen und arthroskopischen Kniegelenkschirurgie  ja  nein

c) Erfahrungen mit der matrixassoziierten ACI (ACI-M) durch

- Nachweis, dass die ACI-M durch die Ärztin oder den Arzt schon vor dem Inkrafttreten des Beschlusses angewandt wurde  ja  nein
- oder Nachweis über eine Hospitation bei einer Anwenderin oder einem Anwender und Nachweis über die Teilnahme an einer Schulung/Fortbildung zur ACI-M  ja  nein

A2 Qualifikation des nicht-ärztlichen Personals  
 Mindestens eine Fachkraft in Physiotherapie (z.B. Physiotherapeutin oder Physiotherapeut gemäß MPhG)  ja  nein

A3 Anforderungen an die Zellaufbereitung  
 Nachweis der Synthesefähigkeit durch knorpel-spezifische Proteine gemäß §3 Absatz 3  ja  nein

**Abschnitt B Anforderungen an die Dokumentation gemäß §3 Absatz 2**

Abweichung in weniger als 10% der Fälle von dem nachfolgenden Kriterium:  ja  nein

- Arthrosegrad nicht größer II nach Kellgren und Lawrence

Abweichungen in insgesamt weniger als 10% der Fälle von den Kriterien:  ja  nein

- Achsabweichung (varus bei betroffener medialer Kondyle oder valgus bei betroffener lateraler Kondyle) im betroffenen Kniegelenk zum Zeitpunkt der Implantation der Knorpelzellen nicht größer 5 Grad von der physiologischen Achse

- Bandinstabilität nicht größer 1. Grades nach Lachman im betroffenen Kniegelenk zum Zeitpunkt der Implantation der Zellen

**Abschnitt C Unterschriften**

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt:

..... Ort	..... Datum	..... Ärztliche Leitung der leistungserbringenden Abteilung
--------------	----------------	-------------------------------------------------------------------

..... Ort	..... Datum	..... Geschäftsführung oder Verwaltungsdirektion des Krankenhauses
--------------	----------------	--------------------------------------------------------------------------



#### 5.4 Übersicht zur Änderung der Paragraphenbezeichnung der Verfahrensordnung

Neufassung vom 18.12.2008, in Kraft getreten am 01.04.2009	Fassung vom 20.09.2005, zuletzt geändert am 18.04.2006
<i>1. Kapitel: Allgemeiner Teil</i>	
<i>1. Abschnitt Zweck und Regelungsbereich</i>	Abschnitt A
§ 1 Zweck	§ 1
§ 2 Regelungsbereich	§ 2
§ 3 Anwendungsbereich	§ 3 (Abschnitt B)
<i>2. Abschnitt Allgemeine Verfahrensbestimmungen</i>	Abschnitt B
§ 4 Das Plenum und seine Untergliederungen	§ 4
§ 5 Beratungsverfahren	§ 5
§ 6 Beschlussfassung	§ 6
§ 7 Vorlage nach § 94 SGB V und Veröffentlichung der Ergebnisse	§ 7
<i>3. Abschnitt Gesetzlich vorgesehene Stellungnahmeverfahren</i>	Abschnitt E
§ 8 Regelungsbereich	§ 31
§ 9 Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Organisationen und Sachverständigen	§ 32
§ 10 Verfahren für die Abgabe der Stellungnahmen	§ 33
§ 11 Stellungnahmerecht nach § 91 Abs. 5 SGB V	§ 34
§ 12 Mündliche Stellungnahme	§ 35
§ 13 Einbeziehung der Stellungnahmen in die Entscheidung des Plenums	§ 36
§ 14 Erneutes Stellungnahmeverfahren	§ 37
<i>4. Abschnitt Zusammenarbeit mit dem IQWiG und weiteren fachlich unabhängigen wissenschaftlichen Instituten</i>	Abschnitt F
§ 15 Grundsätze der Beauftragung	§ 38
§ 16 Grundsätze der Zusammenarbeit mit dem IQWiG	§ 39
§ 17 Stellung des Antrags nach § 139b SGB V	§ 40

Neufassung vom 18.12.2008, in Kraft getreten am 01.04.2009	Fassung vom 20.09.2005, zuletzt geändert am 18.04.2006
§ 18 Prüfung und Priorisierung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss	§ 41
§ 19 Zulässigkeit und Inhalt des Auftrags	§ 42
§ 20 Auftragspflichten	§ 43
§ 21 Weitervergabe des Auftrags	§ 44
§ 22 Beauftragung und Zusammenarbeit mit weiteren fachlich unabhängigen wissenschaftlichen Institutionen	§ 45
<i>5. Abschnitt Offenlegungspflichten</i>	Abschnitt G
§ 23 Verpflichtete	§ 46
§ 24 Offenlegung	§ 47
<i>2. Kapitel: Bewertung medizinischer Methoden</i> <i>1. Abschnitt Allgemeine Bestimmungen zum Bewertungsverfahren</i>	Abschnitt C Gliederungspunkt I.
§ 1 Geltungsbereich	§ 8
§ 2 Neue Methode	§ 9
§ 3 Gesetzliche Grundlagen	§ 10
<i>2. Abschnitt Einleitung des Bewertungsverfahrens</i>	Gliederungspunkt II.
§ 4 Voraussetzungen für die Bewertung	§ 11
§ 5 Priorisierung	§ 12
§ 6 Ankündigung der Bewertung	§ 13
<i>3. Abschnitt Bewertungsverfahren</i>	Gliederungspunkt III.
§ 7 Grundzüge des Verfahrens	§ 14
§ 8 Themenbezogene Arbeitsgruppe	§ 15
§ 9 Verfahren der Bewertung	§ 16
§ 10 Unterlagen zur Bewertung der medizinischen Methode	§ 17
§ 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen	§ 18
<i>4. Abschnitt Entscheidungsfindung</i>	Gliederungspunkt IV.
§ 12 Entscheidungsgrundlagen	§ 19

<b>Neufassung vom 18.12.2008, in Kraft getreten am 01.04.2009</b>	<b>Fassung vom 20.09.2005, zuletzt geändert am 18.04.2006</b>
§ 13 Gesamtbewertung im Versorgungskontext	§ 20
§ 14 Abschluss des Bewertungsverfahrens	§ 21
§ 15 Zusammenfassende Dokumentation	§ 22
<i>3. Kapitel: Verfahren für Richtlinienbeschlüsse nach § 116b Abs. 4 SGB V</i>	Abschnitt D
§ 1 Anwendungsbereich	§ 23
§ 2 Einleitung des Prüfungsverfahrens	§ 24
§ 3 Inhalt der Vorlage	§ 25
§ 4 Priorisierung	§ 26
§ 5 Kriterien für die Aufnahme und den Verbleib der Kataloginhalte nach § 116b SGB V	§ 27
§ 6 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	§ 28
§ 7 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit	§ 29
§ 8 Überprüfung der Entscheidung	§ 30
<i>4. Kapitel: Bewertung von Arzneimitteln und Medizinprodukten</i>	--

**B SEKTORÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND  
MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT**

Bericht der Themengruppe „Autologe Chondrozytenimplantation“

# **Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk**

Bericht zur Bewertung  
von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit  
der sektorenübergreifenden Themengruppe  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**15.05.2008**

Themengruppe „Autologe Chondrozytenimplantation“  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Auf dem Seidenberg 3a

53721 Siegburg

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Epidemiologische und medizinische Grundlagen</b> .....	<b>6</b>
2.1	Epidemiologie.....	6
2.2	Klassifikation von Knorpelschäden .....	7
2.3	Klinisches Bild und Diagnostik .....	8
2.4	Therapieverfahren .....	10
2.5	Behandlung unter Beratung.....	13
2.6	Literatur zur Einleitung.....	14
2.7	Anhang: IRCS-Klassifikation.....	15
<b>3</b>	<b>Informationsgewinnung</b> .....	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>Darstellung und Bewertung des medizinischen Nutzens</b> .....	<b>18</b>
4.1	Relevante Studien und Informationssynthesen.....	18
4.2	Stellungnahmen .....	24
4.3	Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz.....	25
<b>5</b>	<b>Darstellung und Bewertung der medizinischen Notwendigkeit</b> .....	<b>26</b>
5.1	Relevanz der medizinischen Problematik .....	26
5.2	Stellenwert und Wirksamkeit therapeutischer Alternativen.....	27
5.3	Besondere Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevante Aspekte der Lebensqualität.....	28
<b>6</b>	<b>Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit</b> .....	<b>29</b>
<b>7</b>	<b>Anlagen</b> .....	<b>30</b>
7.1	Anlage 1: Stellungnahmen.....	30
7.2	Anlage 2: Suchstrategie „matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation“ .....	32
7.3	Anlage 3: Literaturliste matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation beim Kniegelenk.....	43
7.4	Anlage 4: Studienbewertungen.....	102
7.4.1	Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde.....	102
7.4.2	Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde .....	139
2.1	Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit.....	2
2.2	Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext.....	3
2.3	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V .....	3
2.4	Beschlussempfehlung .....	4
3.1	Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung .....	5



3.2	Beschlussentwurf über QS-Maßnahmen bei ACI-M am Kniegelenk .....	7
3.3	Stellungnahme der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V.....	11

## 1 Einleitung

Die Überprüfung der autologen Chondrozytenimplantation (ACI) bzw. autologen Chondrozytentransplantation (ACT) bei der Behandlung von Knorpeldefekten, die bis zum subchondralen Knochen reichen, bzw. bei Osteochondrosis dissecans im Ausschuss Krankenhaus gemäß § 137c SGB V<sup>8</sup> wurde mit Datum vom 05.11.2001 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt und in der Folgezeit aufgenommen. Die Bewertung der Methode erfolgte lokalisationsbezogen.

Als Teil dieser Überprüfung befasst sich dieser Bericht ausschließlich mit der Bewertung der matrixassoziierten Chondrozytenimplantation („matrixassoziierte ACI“<sup>9</sup> als Weiterentwicklung der ACI bzw. ACT) am Kniegelenk. Ab dem 01.01.2004 wurde die Überprüfung im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“<sup>10</sup> fortgesetzt.

Nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger Nr. 99, Seite 11 933 vom 04.06.2002, der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ 7/2002, Seite 565 und im Deutschen Ärzteblatt Nr. 99, Heft 27 vom 05.07.2002, Eingang der Stellungnahmen, Recherche und Aufarbeitung der wissenschaftlichen Literatur durch die Geschäftsstelle des Ausschusses Krankenhaus bzw. seines Rechtsnachfolgers wurde die Methode matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation, Indikation Kniegelenk in Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses beraten. Für die Bewertung war die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 20.09.2005 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 242, S. 16 998 vom 24.12.2005, zuletzt geändert am 18.04.2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 124, S. 4 876 vom 06.07.2006) maßgeblich. Die Verfahrensschritte, welche vor In-Kraft-Treten der Verfahrensordnung bereits vorgenommen wurden, wurden daraufhin überprüft, ob sie mit dieser in Einklang stehen. Die Prüfung hat ergeben, dass keine weiteren Unterlagen einzu beziehen waren.

---

<sup>8</sup> i.d.F. des GKV-Gesundheitsreformgesetzes vom 22.12.1999 (BGBl I 2626, 2639); geändert durch Art.1 Nr.6 Fallpauschalengesetz vom 23.4.2002 (BGBl I 1412)

<sup>9</sup> „ACI“ und „ACT“ (autologe Chondrozytentransplantation) verstehen sich als synonyme Begriffe. Klarstellung: Unter matrixassoziierte ACI („ACI-M“) sind verschiedene matrixassoziierte ACI-Verfahren subsummiert, darunter auch das spezifische Verfahren MACI®

<sup>10</sup> i.d.F. des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes (GMG) vom 14.11.2003 (BGBl I 2190)

## 2 Epidemiologische und medizinische Grundlagen

### 2.1 Epidemiologie

Knorpelschäden im Bereich des Kniegelenks sind unterschiedlicher Genese. Ursachen hierfür können traumatische Ereignisse sein, degenerative Veränderungen oder auch Durchblutungsstörungen wie bei der Osteochondrosis dissecans. Generell kann davon ausgegangen werden dass zwischen 10-12 % aller Individuen in ihrem Leben eine Knorpelläsion erleiden. Curl und Mitarbeiter publizierten 1997 eine retrospektive Analyse von über 30.000 Kniegelenksarthroskopien bei knapp 20.000 Patienten. Etwa 5 % aller Arthroskopien betrafen Patienten unter 40 Jahren mit einem Knorpelschaden Grad 4 (freiliegender subchondraler Knochen). Hardaker publizierte 1990 die Ergebnisse von 132 Patienten nach Knieverletzungen und fand in seinem Kollektiv 16 % Knorpelschäden unterschiedlicher Ausprägung. Andere Autoren berichten über isolierte Knorpelschäden als Ursache für Kniegelenksbeschwerden in ca. 1 - 3 % der Arthroskopien. Wenn man diese Zahl zugrunde legt und davon ausgeht, dass ca. 150.000 bis 180.000 Kniegelenksarthroskopien pro Jahr in Deutschland durchgeführt werden, spräche dies für etwa 1.500 bis 5.400 isolierte Knorpelschäden des Kniegelenks pro Jahr. Das Kniegelenk gehört zu den mit zunehmendem Alter am häufigsten von der Arthrose betroffenen Gelenken. Radiologisch lassen sich arthrotische Veränderungen am Kniegelenk bei jeder vierten Frau und jedem fünften Mann im Alter von 65 bis 74 Jahren nachweisen. Bevölkerungsbezogene epidemiologische Studien zur Osteoarthritis wurden Anfang der 50er Jahre zum ersten Mal von Kellgren und Lawrence in England durchgeführt (Kellgren, 1961, 1965). Die Studien befassten sich überwiegend mit der Prävalenz und dem Risikofaktor der polyartikulären Arthrose. Später kamen noch weitere Studien aus den USA, Europa, Afrika und Asien hinzu. Trotz der vorliegenden Daten ist das Wissen über die Epidemiologie und die Ätiologie der Osteoarthritis noch sehr lückenhaft. Informationen zum Spontanverlauf und zu langfristigen Auswirkungen unterschiedlicher Behandlungsmaßnahmen sind kaum vorhanden.

In einer Metaanalyse der insgesamt vorliegenden 29 epidemiologischen Studien aus 14 Ländern und 4 ethnischen Gruppen wurden die Schätzungen zur Prävalenz und Inzidenz der Kox- und Gonarthrosen zusammengetragen (Sun et al. 1997). Das Ergebnis zeigt extreme Variationen. Die Inzidenz schwankt zwischen 10 und 2.230 neue Erkrankungen auf 100.000 Personen/Jahr, die Prävalenz liegt zwischen 0,5 und 36 %. Diese Unterschiede sind über Studiendesign, Bezugspopulation und Definition der Osteoarthritis erklärbar. Allgemein steigt die Inzidenz bzw. Prävalenz der Gonarthrosen mit zunehmendem Alter an. Der sprunghafte Anstieg der Inzidenz der Gonarthrose bei Frauen nach dem 50. Lebensjahr wird mit hormonellen Veränderungen im Rahmen der Menopause in Zusammenhang gebracht.

## 2.2 Klassifikation von Knorpelschäden

Knorpelschäden des Gelenkknorpels wurden in der Vergangenheit entsprechend der Klassifikation nach Outerbridge in 4 Graden unterteilt (Outerbridge, 1961). Weiterhin wurde eine Klassifikation von Gelenkknorpelschäden durch die International Cartilage Repair Society erarbeitet (ICRS Newsletter 2000, Brittberg et al. 2003; siehe auch Anhang 2.7).

In dieser Klassifikation werden 5 Grade unterteilt. Grad 0 entspricht gesundem Knorpel, Grad 1 bezeichnet oberflächliche kleine Risse, erweichten Knorpel und kleine Spalten. Der Grad 2 entspricht Knorpelschäden, bei denen weniger als 50 % der Knorpelschichtdicke zerstört sind. Knorpelverletzungen, bei denen mehr als 50 % der Knorpelschichtdicke betroffen sind, werden als Grad 3 klassifiziert. Hierzu zählen Defekte, die bis zum subchondralen Knochen reichen, die Knochenplatte jedoch nicht durchbrechen. Entsprechend der Tiefenausdehnung werden Untergruppen A-D gebildet. Der Grad 4 zeichnet sich durch Knorpelschäden aus, bei denen der Knorpel bis zum Knochen fehlt und die Knochenplatte durchbrochen ist. Auch hier wurden 2 Untergruppen (A und B) je nach Tiefe der Knochenverletzung eingeführt.

Für die Osteochondrosis Dissecans (OD) findet eine entsprechende Klassifikation der ICRS Anwendung. Auch bei diesem Krankheitsbild werden 4 Stadien unterschieden. Im Stadium I ist lediglich eine Durchblutungsstörung des subchondralen Knochens nachweisbar, der Knorpelüberzug ist erhalten. Beim Stadium II findet man eine beginnende Abriegelung des minderdurchbluteten Abschnitts, der Knorpelüberzug ist noch intakt. Stadium III zeichnet sich durch eine völlige knöcherne Abriegelung mit Knochensklerose („Maus im Mausbett“) aus. Der Knorpelüberzug ist unterbrochen und Gelenkflüssigkeit lässt sich im Knochendefekt nachweisen. Das Stadium IV beschreibt eine vollständige Ablösung des „Dissekats“ mit entsprechender Defektsituation. In der alten Einteilung nach Bernd und Harty (1959) wurden in ähnlicher Weise 4 Stadien unterschieden. Die Originalarbeit bezieht sich jedoch auf die Stadieneinteilung der OD am Talus und ist nicht allgemeingültig.

Im Hinblick auf Kapitel 2.5 (Behandlung unter Beratung) ist festzustellen, dass Knorpeldefekte, die bis zum subchondralen Knochenlager reichen, bzw. Osteochondrosis dissecans gemäß ICRS dem Grad III und IV sowie dem OD-Stadium III und IV entsprechen.

## 2.3 Klinisches Bild und Diagnostik

Bei einer Vielzahl der durchgeführten Gelenkspiegelungen lassen sich Knorpelschäden diagnostizieren (Widuchowski 2007). Hierbei handelt es sich oft um Traumafolgen, die teilweise zu Begleitverletzungen des Bandapparats und des Meniskus führen. Da das Knorpelgewebe nicht innerviert ist, bleibt ein geringgradiger Knorpelschaden nach Abklingen der Akutsymptomatik meist stumm. Erst wenn aus dem geringgradigen Knorpelschaden wegen fehlender Selbstheilung und fortlaufender Belastung ein höhergradiger Knorpelschaden - meist schon mit Zeichen einer Degeneration - entstanden ist, treten belastungsabhängige Beschwerden sowie Gelenkschwellungen auf. Zunächst wird dies nur bei stärkerer körperlicher Belastung zu Symptomen führen. Mit zunehmendem Progress nimmt die Belastungsfähigkeit des Gelenkes kontinuierlich ab. Durch permanente Belastung des verletzten Knorpelgewebes tritt darüber hinaus eine Schädigung des korrespondierenden Gelenkabschnitts ein. Der Endzustand ist dann eine völlige Zerstörung beider Gelenkabschnitte. Eine Therapie ist dann nur noch durch die Implantation eines Kunstgelenkes möglich.

### Diagnostik eines Knorpelschadens

Klinisch lässt sich in Abhängigkeit von der Defektlokalisierung ggf. eine Ergusbildung feststellen, ein Belastungsschmerz provozieren und/oder eine Einschränkung der Gelenkbeweglichkeit nachweisen. Die üblichen klinischen Tests am Kniegelenk (z. B. Meniskustest nach Steinmann oder Appley) können positiv sein, spezifische Tests zum Nachweis eines Knorpelschadens existieren jedoch nicht. Neben der klinischen Untersuchung erfolgt die Diagnose eines Knorpelschadens durch eine Röntgenuntersuchung und eine Kernspintomographie. Eine alleinige diagnostische Arthroskopie bleibt aufgrund der sehr sensitiven Bildgebung üblicherweise nur Ausnahmefällen vorbehalten.

### Physiologie

Der hyaline Gelenkknorpel ist zwischen 3 bis 5 mm dick und enthält weder Nerven noch Blutgefäße. Ein ca. 20-prozentiger Anteil von Kollagenen (Typ II) sorgt für die mechanische Stabilität, der ca. 5-prozentige Aggrecan-Anteil sorgt für eine hohe Wasserbindung, so dass ein ca. 60-prozentiger Wasseranteil im Knorpelgewebe nachgewiesen werden kann. Bei jedem Schritt wird durch das 3-4 fache des Körpergewichts die Gelenkflüssigkeit ausgepresst und bei Entlastung wieder aufgenommen. Der Knorpel verformt sich dabei um bis zu 50 %. Für das Gleichgewicht zwischen Aufbau (Synthese) und Abbau (Degeneration) dieses Systems sorgen die Knorpelzellen (Chondrozyten) mit einem 5-prozentigen Anteil am Gesamtknorpelvolumen. Sie kommunizieren über Botenstoffe (Zytokine und Wachstumsfaktoren) mit ihrer unmittelbaren Umgebung. Über das Gewebegerüst wird die mechanische Belastung des Knorpels an die Zellen weitergeleitet, wodurch eine Anpassung der Syntheseleistung an die tatsächliche Belastung erfolgt. Über diesen Mechanismus ist Knorpel für eine starke sportliche Belastung trainierbar.

### Pathophysiologie

Die Antwort des Organismus auf eine Schädigung des Gelenkknorpels hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab. Kinder zeigen bis zum Abschluss des Wachstums eine erstaunliche Regenerationskapazität, die wohl auf einen hohen Stammzellanteil zurückzuführen ist. Im Gegensatz dazu weisen Erwachsene und besonders der ältere Mensch fast keine Regenerationsfähigkeit mehr auf. Die Antwort des Organismus auf Schäden des Gelenkknorpels richtet sich nach der Art und Ausdehnung des Defektes sowie dem Vorliegen von Begleitverletzungen (Bänder, Meniskus etc.). Dabei sind *chondrale* (nur die oberen Knorpelschichten betreffend Grad I-III) von *osteochondralen* (Schaden des Knorpels und des subchondralen Knochens Grad IV) Defekten zu unterscheiden. Eine Heilung solcher Defekte kann bei Schäden mit einer Ausdehnung > 2 mm beim Erwachsenen nicht mehr beobachtet werden. Aus diesem Grund entsteht im Laufe der Jahre eine Arthrose des betroffenen Gelenkes. Die einzige Ausnahme kann bei einer traumatischen Eröffnung des unter dem Knorpel liegenden „subchondralen“ Knochens (osteochondraler Defekt) beobachtet werden. Das austretende Knochenmarkblut gerinnt und bildet einen Fibrinklumpen im Defekt aus, der sich durch die enthaltenen Stammzellen zu einem faserigen Ersatzknorpel umwandeln kann. Bei Kindern mit einem hohen Anteil von reparierenden Stammzellen im Knochenmark ist der sich bildende Ersatzknorpel deutlich stabiler als beim Erwachsenen. Die biomechanische Belastbarkeit dieses faserigen Regeneratknorpels ist jedoch deutlich geringer als beim physiologischen hyalinen Gelenkknorpel. Auch bei dieser Defektheilung ist aufgrund der schlechten biomechanischen Eigenschaften ein Progress zur Arthrose belegt.

Auf dem gleichen Heilungsmechanismus beruhen die in der Behandlung von Knorpelschäden eingesetzten Knochenmark stimulierenden Techniken wie Abrasion, Anbohrungen (z. B. nach Pridie) und Mikrofrakturierung. Aufgrund des sehr eingeschränkten Stoffwechsels des Knorpelgewebes benötigt der Organismus für eine solche Defektheilung geraume Zeit. Für die Neubildung einer Kollagenfaser sind z. B. ca. 600 Tage nötig. Die Fähigkeit durch Vermehrung (Mitosen) der Zellen eine größere Reparaturkapazität zu erreichen, existiert bei Erwachsenen im Gegensatz zu Kindern nicht mehr (Hunziker 1992). Tierexperimentell lässt sich die geringe intrinsische Heilungstendenz gut belegen. Kontrollierte klinische Studien mit größeren Fallzahlen und längerer Nachbeobachtung über den Spontanverlauf von Gelenkknorpelschäden fehlen. Lediglich für die Osteochondrosis Dissecans liegen zwei Studien mit schlechten Spontanverläufen vor (Aglietti et al. 2001; Twyman et al. 1991).

## 2.4 Therapieverfahren

### Nicht-operative Therapie:

Der Einsatz „konservativer“ Therapiemaßnahmen bei der Behandlung von Gelenkknorpelschäden erfolgt mit zwei Zielsetzungen. Zum einen sollen durch physiotherapeutische und physikalische Maßnahmen Reizerscheinungen zum Abklingen gebracht werden, eine normale Gelenkbeweglichkeit wieder hergestellt und eine gute gelenkführende Muskulatur aufgebaut werden. Dies ist die Grundvoraussetzung für eine normale Gelenkbiomechanik und verhindert eine fortschreitende Überlastung. Zum anderen sollen durch die Anwendungen verschiedener Arzneimittel die Beschwerden beseitigt werden. Dabei kommen neben der Einnahme entzündungshemmender Substanzen auch Injektionen in das betreffende Gelenk zur Anwendung.

### Operative Therapieverfahren:

#### Refixation

Die geringe Regenerationskapazität des erwachsenen Knorpels macht eine **Refixation** abgescherter Knorpel-/Knochen-Fragmente mit resorbierbaren Stiften, wenn immer möglich, erforderlich. Das Indikationsgebiet betrifft hier hauptsächlich die so genannten Abscherfrakturen („Flake Fracture“) und die Osteochondrosis dissecans. Bei diesen speziellen Krankheitsbildern gilt es, neben dem Knorpelschaden auch einen knöchernen Schaden zu behandeln. Das Einheilungsverhalten der Knorpel-Knochenfragmente ist ausschließlich durch das Einheilen des abgesicherten knöchernen Anteils bestimmt. Eine horizontale Integration des Knorpels in den Umgebungsknorpel ist dabei nicht festzustellen. Bei der Einheilung entstehende Niveauunterschiede stellen ein häufiges Problem dieser Methode dar. Unbehandelt führt dieses Krankheitsbild bei den meist jungen Patienten in bis zu 60 % der Fälle zur Ausbildung einer schweren Arthrose.

#### Debridement

Zur Behandlung symptomatischer Knorpelschäden wird das **Debridement** angewendet. Hierbei werden im Rahmen einer Gelenkspiegelung (Arthroskopie) mit einem rotierenden Instrument (Shaver) degenerativ veränderte Knorpelanteile geglättet und knorpelabbauende Enzyme und abgelöste Knorpelstücke aus dem Gelenk herausgespült. Eine Regeneration des geschädigten Knorpels tritt bei dieser Technik jedoch nicht ein. Lediglich eine zeitlich begrenzte Linderung der Beschwerden kann erreicht werden. Das Verfahren wird häufig zur symptomatischen Behandlung der Arthrose angewendet.

### Pridie-Bohrung

Bei der **arthroskopischen Anbohrung (Pridie-Bohrung)** handelt es sich um ein Knochenmark stimulierendes Verfahren („Marrow-Stimulation-Technique“). Bei diesem Verfahren werden in den Knorpeldefekt mit einem Bohrer Löcher eingebracht. Hierdurch kommt es zu Blutungen aus dem Knochenmark, die sich als Fibrinklumpen („Fibrin Clot“) mit den darin enthaltenden Stammzellen dem Defekt auflagern. Nach einer sechs- bis achtwöchigen Entlastung entsteht ein faseriger Ersatzknorpel, der den Defekt ausfüllt, es differenzieren sich die Stammzellen zu einem Faserknorpel aus. Insbesondere die Hitzenekrosen im Umfeld der Bohrerspitze und die Destabilisierung der lasttragenden subchondralen Knochenschicht haben dieses Verfahren mittlerweile zurückgedrängt. Die klinischen Ergebnisse können nur in Verbindung mit einer Umstellungsosteotomie als gut bewertet werden.

### Mikrofrakturierung

Die Pridie-Bohrung wurde in den letzten Jahren zunehmend durch die **Mikrofrakturierung**<sup>11</sup> abgelöst. Bei diesem Verfahren erfolgt eine Eröffnung des subchondralen Knochens mit einem Spezialinstrument (Chondropick). Die Regeneration des Knorpels entsteht über eine Einblutung aus dem Knochenmark, so dass hier ebenfalls ein faseriger Ersatzknorpel resultiert. Die klinischen Ergebnisse zeigen eine Schmerzreduktion bei täglichen Aktivitäten zwischen 31 – 69 % über drei bis sechs Jahre. Alle knorpelregenerativen Verfahren profitieren während der Rehabilitation von der Verwendung einer Motorschiene.

### Abrasionsplastik

Die **Abrasionsarthroplastik** ist ein bereits länger angewendetes Verfahren. Hierbei wird der freiliegende Knochen im Defektgrund unter Erhaltung der lasttragenden Knochenschicht („Tide mark“) mit einer Fräse oberflächlich abgeschliffen (Abrasion). Dieses gegenwärtig auch als so genannte „Bioprothese“ angewandte Verfahren bewirkt durch Eröffnung des Markraumes die Bildung eines faserigen Ersatzknorpels. Die wissenschaftlichen Ergebnisse zeigen, dass in 60 % eine vorübergehende Besserung erkennbar ist und dass bis zu 99 % der so behandelten Patienten nach wie vor in ihren Alltagsaktivitäten eingeschränkt sind. Nur 12 % waren nach 62 Monaten beschwerdefrei.

---

<sup>11</sup> Mit Mikrofrakturierung ist die Methode „Microfracture“ gemeint, die von Steadman et al. 1999 beschrieben wurde.



### Transplantation osteochondraler Autografts

Ein neueres Verfahren zur Behandlung von Knorpelschäden ist die **Transplantation osteochondraler Autografts**. Hierbei werden aus einer gering belasteten Zone des Gelenkes Knorpel-Knochen-Zylinder verschiedener Größe entnommen und in das Defektareal transplantiert. Der Vorteil dieser Technik liegt bei richtiger Positionierung der Zylinder in einer guten Oberflächenrekonstruktion der Knorpelschicht bei gleichzeitiger Wiederherstellung des geschädigten Knochens. Eine spaltfreie Integration des Zylinders in den umgebenden Knorpel unterbleibt jedoch. Die klinischen Ergebnisse zeigen in 70 – 90 % gute und sehr gute klinische Ergebnisse über ein bis sechs Jahre. Bis zu einer Defektgröße von ca. 3 cm<sup>2</sup> ist dieses Verfahren gut geeignet. Bei einer größeren Anzahl von entnommenen Zylindern klagen die Patienten (5 - 20 %) über eine eigenständige Beschwerdesymptomatik durch die Entnahmedefekte. Daneben konnte eine fortschreitende Degeneration des Knorpels in der Umgebung des implantierten Zylinders in den Langzeitverläufen (Bobic 2004) beobachtet werden.

### Autologe Chondrozytentransplantation (ACI-C; ACI-P)

Mit der **autologen Chondrozytentransplantation** (synonym auch als ACT-C oder ACT-P abgekürzt) ist ein neues biologisches Verfahren auf der Grundlage des Tissue Engineerings in die klinische Anwendung getreten. Dabei wird im Rahmen einer Gelenkspiegelung aus einem nicht tragenden Anteil des Gelenkes eine kleine Knorpelprobe entnommen und in ein Speziallabor überführt. Dort werden die Zellen aus dem Gewebeverband herausgelöst und in Kulturschalen vermehrt. Bei dieser Kultivierung werden die aus der kleinen Gewebeprobe (Biopsie) stammenden Zellen soweit vermehrt, dass sie den Defekt mit einer physiologischen Zelldichte wieder auffüllen können. Nach Ablauf von etwa drei bis vier Wochen in Kultur ist die von der Defektgröße abhängige Zielzellzahl (ca. 1 Millionen Zellen pro cm<sup>2</sup> Defekt) erreicht. Die Zellen können dann im Rahmen einer offenen Gelenkoperation unter einen wasserdicht in den Defekt eingenähten Periostlappen oder Membrane gespritzt werden. Unter den physik-chemischen Einflüssen des Gelenkmilieus bilden die Zellen, begleitet durch eine genau adaptierte Rehabilitation, einen hochwertigen Regeneratknorpel aus. Aufgrund der Komplexität der verschiedenen Verfahrensschritte ist dieses Verfahren anfällig für Fehler. Durch eine Standardisierung der einzelnen Arbeitsschritte sind gute Ergebnisse zu erzielen. Mit der ACT können einzelne oder mehrere symptomatische Gelenkknorpelschäden von Patienten zwischen ca. 16 - 50 Jahren behandelt werden. Voraussetzung ist dabei ein intakter Umgebungsknorpel und das Vorhandensein einer Knorpelschulter in die der Periostlappen oder eine Membrane eingenäht werden kann. Die korrespondierende Gelenkfläche sollte genauso intakt sein wie der angrenzende Knochen. Außerdem sollte eine ausreichende Bandstabilität vorhanden sein. Bei freier Gelenkbeweglichkeit sollte eine physiologische Beinachse nachweisbar sein. Das Verfahren ermöglicht die Therapie von ca. 2 bis 10 cm<sup>2</sup> großen Gelenkknorpelschäden. Die Erfahrungen mit der ACI-C und ACI-P erstrecken sich bislang im Wesentlichen auf umschriebene Knorpelschäden und die Behandlung der Osteochondrosis dissecans.

Bei allen operativen Therapieverfahren schließen sich im Regelfall Rehabilitationsmaßnahmen an mit dem Ziel der Sicherung bzw. Stabilisierung des Behandlungserfolgs.

## **2.5 Behandlung unter Beratung**

Behandlung unter Beratung ist die matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk.

Unter matrixassoziierter ACI<sup>12</sup> versteht man die autologe Chondrozytenimplantation bei der im Gegensatz zur ACI-P oder ACI-C die kultivierten Chondrozyten in einer Trägersubstanz („Matrix“) aus verschiedenen Biomaterialien (z. B. Kollagen, Hyaluronsäure) in den Defekt eingebracht und mit Nähten oder Gewebekleber fixiert werden. Operationstechnisch entfällt somit die Defektdeckung mittels Kollagen oder Periost. Die Matrix füllt initial den Defekt aus, die Gelenkoberfläche soll hierdurch besser modelliert werden können. Das dreidimensionale Trägernetzwerk soll dazu beitragen, die Redifferenzierung der Chondrozyten zu fördern.

Entsprechend dem Antrag der Spitzenverbände der Krankenkassen vom 05.11.2001 bezieht sich die Beratung auf Knorpeldefekte, die bis zum subchondralen Knochenlager reichen, bzw. Osteochondrosis dissecans.

---

<sup>12</sup> Klarstellung: Unter matrixassoziierter ACI sind verschiedene matrixassoziierte ACI-Verfahren subsummiert.

## 2.6 Literatur zur Einleitung

**Aglietti P, Ciardullo A, Giron F, Ponteggia F.** Results of arthroscopic excision of the fragment in the treatment of osteochondritis dissecans of the knee. *Arthroscopy*. 2001 Sep;17(7):741-6.

**Bobic, V** Femoral Osteochondral Autograft Transfer Complications. *JBJS Br Vol 85 B Issue Supp IV* 2004; 444

**Berndt AL, Harty M** Transchondral fractures (osteochondritis dissecans) of the talus. *J Bone Joint Surg Am*. 1959; 41:988-1020.

**Brittberg M, Winalski** Evaluation of Cartilage Injuries and Cartilage Repair. *J Bone and Joint Surg Am*. 2003; 85: 58-69

**Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG.** Cartilage injures: a review of 31, 516 knee arthroscopies. *Arthroscopy*. 1997 Aug 13 (4):456-60

**Hardaker WT, Garrett WE, Bassett FH.** Evaluation of acute traumatic hemarthrosis of the knee joint. *South Med J*. 1990 Jun;83(6):640-4.

**Hunziker EB** Articular cartilage structure in humans and experimental animals. In: Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC (Eds). *Articular cartilage and osteoarthritis*. New York: Raven Press. 1992.

**Kellgren JH** Osteoarthrosis Arthritis Rheum. 1965 Aug; 8: 568-72

**Kellgren JH** Osteoarthrosis in patients and populations *Br Med. J* 1961 Jul 1; 2(5243):1-6

**Kellgren L, Lawrence J** Radiological Assessment of Osteoarthrosis. *Anal of Rheumatic Diseases* 1957; 16: 494-502

**Outerbridge RE** The etiology of chondromalacia patellae. *J Bone Joint Surg* 1961; 43B: 752-757

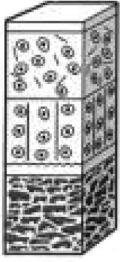
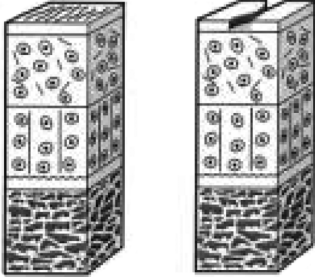

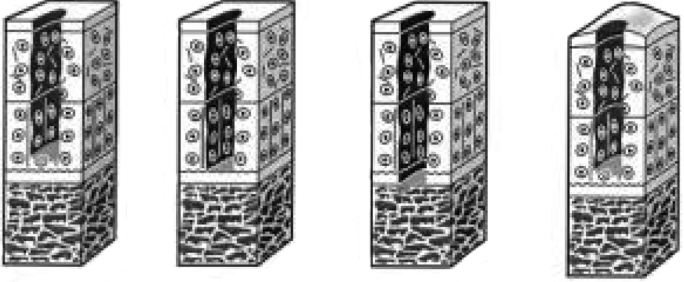
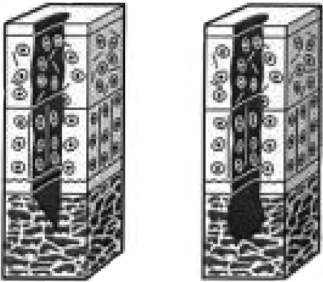
**Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK, Rodrigo JJ.** Die Technik der Microfracturierung zur Behandlung von kompletten Knorpeldefekten im Kniegelenk. *Orthopäde*. 1999 Jan;28(1):26-32.

**Sun Y, Stürmer T, Günther KP, Brenner H.** Incidence and prevalence of cox- and gonarthrosis in the general population. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 1997 May-Jun;135(3):184-92.

**Twyman RS, Desai K, Aichroth PM.** Osteochondritis dissecans of the knee. A long-term study. *J Bone Joint Surg Br*. 1991 May;73(3):461-4.

**Widuchowski W, Widuchowski J, Trzaska T.** Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies. *Knee*. 2007 Jun; 14(3): 177-82. Epub 2007 Apr 10

2.7 Anhang: IRCS-Klassifikation

 <p><b>Grad 0:</b> Normaler Knorpel</p>	 <p><b>A</b>                      <b>B</b></p> <p>Grad 1: Leicht veränderter Knorpel.  <b>Grad 1A:</b> Oberflächliche Läsionen  <b>Grad 1B:</b> Oberflächliche Läsionen und/oder oberflächliche Fissuren oder Risse</p>
 <p><b>Grad 2:</b> Veränderter Knorpel. Die Läsionen erreichen eine Tiefenausdehnung von bis zu 50% der Knorpeldicke</p>	 <p><b>A</b>                      <b>B</b>                      <b>C</b>                      <b>D</b></p> <p>Grad 3: Schwer veränderter Knorpel.  <b>Grad 3A:</b> Die Läsionen erreichen eine Tiefenausdehnung von mehr als 50% der Knorpeldicke  <b>Grad 3B:</b> Wie A mit Läsionen bis zum subchondralen Knochen  <b>Grad 3C:</b> Wie A und B mit Läsionen bis zum in die subchondrale Schicht  <b>Grad 3D:</b> Veränderungen wie in 3A beschrieben mit Oberflächlichen Knorpelschichtablösungen („Blasen“)</p>
 <p><b>Grad 4:</b> Schwer destrukturierter Knorpel mit bis nach subchondral reichenden Läsionen</p>	

### **3 Informationsgewinnung**

Die Informationsgewinnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 SGB V zielt bei der Vorbereitung des jeweiligen Beratungsthemas auf eine Feststellung des derzeit verfügbaren medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstandes einer Methode im Sinne von § 2 SGB V ab.

Hierzu werden über den Weg der Veröffentlichung Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Über die hiermit gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen hinaus führt der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V eine umfassende aktuelle Literaturrecherche durch.

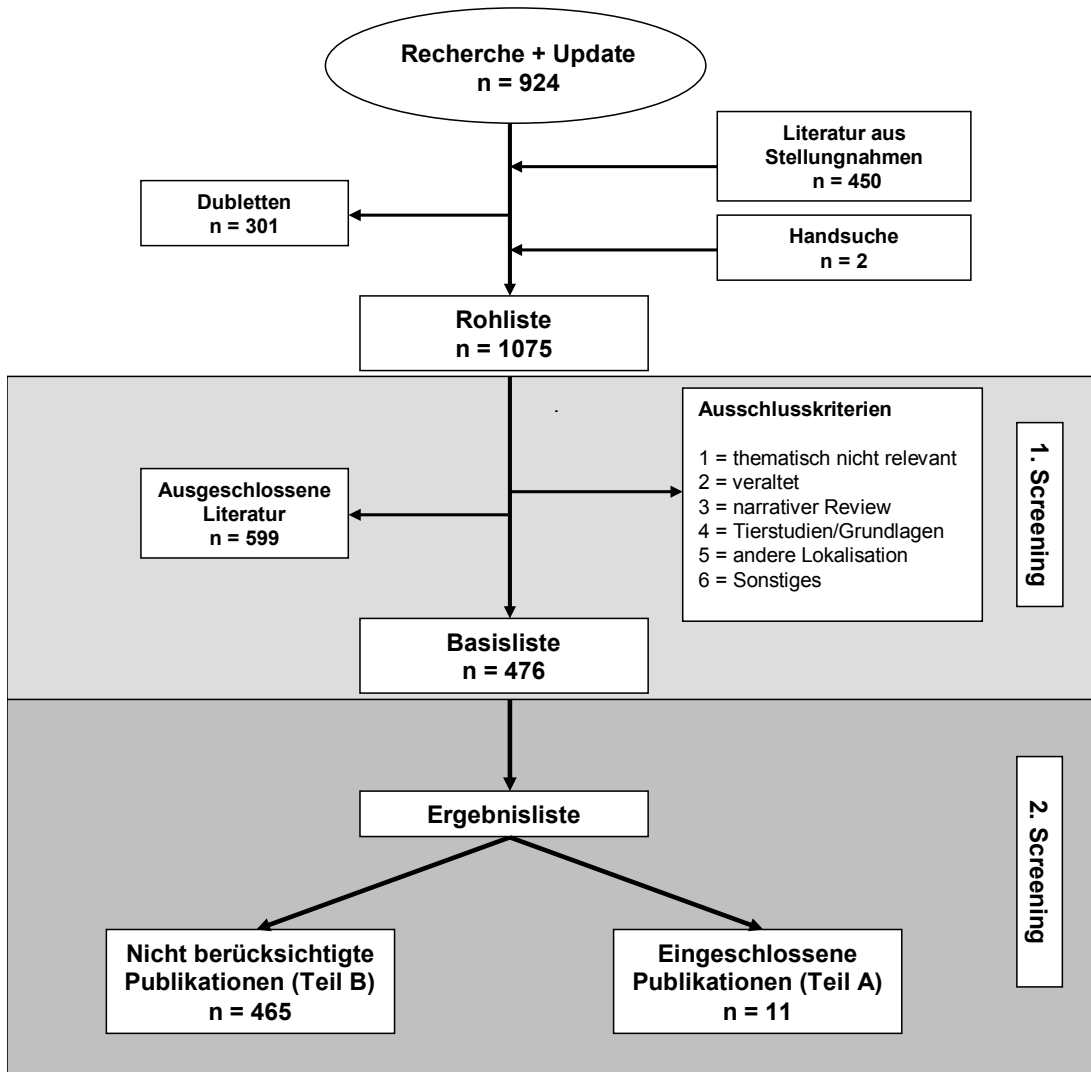
Stellungnahmen erfolgten durch die in Kapitel 7.1 genannten Organisationen.

Im Weiteren wurde eine Recherchestrategie für die matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation (MACI) am Kniegelenk erstellt und im August 2006 in folgenden Standarddatenbanken angewendet: The Cochrane Library, Medline, Embase, Amed, Biosis und Trip Database. Außerdem wurden die HTA- und Leitlinienorganisationen AWMF, GIN, NGC und CRD berücksichtigt. Nachfolgend wurden aus den Ergebnissen die Literaturstellen identifiziert, welche sich mit MACI am Kniegelenk befassen. Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht. Die genaue Recherchestrategie ist in Kapitel 7.2 beigefügt.

Im Dezember 2007 wurde ein Update der Recherche in den gleichen Datenbanken bezüglich aktueller Publikationen durchgeführt. Die genaue Recherchestrategie ist in Kapitel 7.2 beigefügt.

Basierend auf den Verfahrensabläufen des Gemeinsamen Bundesausschusses wurde die Liste der identifizierten Publikationen zunächst gesichtet und die einzelnen Quellen entweder eingeschlossen und klassifiziert oder aber ausgeschlossen, wobei ein Ausschlussgrund angegeben wurde. Eine Auswertung von Tierstudien erfolgte nicht, da die Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf den Menschen und damit in das Versorgungssystem als limitiert anzusehen ist. Die bewerteten Literaturstellen sind in Kapitel 7.4 beigefügt. Im nächsten Schritt wurden die HTA-Berichte, systematischen Reviews und Leitlinien identifiziert und bewertet.

## Bewertungsverlauf MACI am Kniegelenk



## 4 Darstellung und Bewertung des medizinischen Nutzens

### 4.1 Relevante Studien und Informationssynthesen

#### HTA:

Die matrixassoziierte ACI wird bislang in keinem HTA isoliert betrachtet.

#### Clar et al. 2005

Im Rahmen des NHS-Berichts zur ACI allgemein aus dem Jahr 2005 (Update des NICE-Berichts aus dem Jahr 2000) erfolgt eine spezifische Betrachtung der matrixassoziierten ACI auf der Ebene der Schlussfolgerung nicht. Im Bericht wird lediglich auf die Studie von Basad et al. aus dem Jahr 2004<sup>13</sup> verwiesen. Die Autoren des englischen HTA schlussfolgern daraus, dass die matrixassoziierte ACI prinzipiell machbar sei, dass jedoch zu einer weitergehenden Beurteilung Studien mit u. a. längerer Nachbeobachtungszeit notwendig seien.

#### Randomisierte kontrollierte Studien (Evidenzstufe Ib der VerfO):

#### Bartlett et al. (2005)

Bartlett et al. publizierten 2005 eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie, in der matrixassoziierte ACI („ACI-M“) mit ACI-C verglichen wurde. Insgesamt wurden 91 Patienten in die Studie eingeschlossen, 44 erhielten eine ACI-C, 47 eine matrixassoziierte ACI. Eingeschlossen wurden Patienten, die einen dauerhaften Knieschmerz bedingt durch einen osteochondralen Defekt hatten. Die Patienten, 54 Männer und 37 Frauen, waren in der ACI-C Gruppe zwischen 15 und 49 Jahre alt (Durchschnitt 33,7), in der ACI-M Gruppe durchschnittlich 33,4 Jahre (Range 17-47 Jahre). Patienten mit nachgewiesener Arthrose oder entzündlicher Gelenkerkrankung wurden nicht in die Studie eingeschlossen, Vorbedingung war außerdem, dass das Kniegelenk stabil war und eine normale oder korrigierte Achse vorlag. Der Schwerpunkt der Defektlokalisationen lag in beiden Gruppen im Bereich des medialen Femurkondylus (42,4 % ACI-C, 47,2 % ACI-M). Die traumatische Genese des Knorpelschadens war in beiden untersuchten Populationen die führende Ätiologie für den operativen Eingriff (40,9 % ACI-C, 44,7 % ACI-M). Die Defektgrösse betrug präoperativ durchschnittlich 6 cm<sup>2</sup> (1,5 - 16) in der ACI-C-Gruppe und 6,1 cm<sup>2</sup> (1,0 - 22) in der ACI-M-Gruppe. Präoperativ betrug der durchschnittliche Cincinnati-Score in der ACI-C-Gruppe 41,0 (10 - 66) und 44,5 (10 - 74) in der ACI-M-Gruppe. Die präoperative Schmerzintensität gemessen anhand einer visuellen Analogskala (VAS) betrug in beiden Gruppen 6.0. Die Patienten wurden bis zu 1 Jahr postoperativ nachuntersucht.

---

<sup>13</sup> Die Studie wurde im Rahmen der Literaturrecherche identifiziert und ausgewertet (siehe unter 7.4.2). Aufgrund gravierender methodischer Mängel wurde sie nicht weiter berücksichtigt.

Im Ergebnis zeigte sich, dass sich der Cincinnati-Score im globalen Vergleich als auch im nach Lokalisation differenzierten Vergleich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Gruppen unterschied. In beiden Gruppen kam es zu einer signifikanten Verbesserung des Cincinnati-Scores als Maß der Gelenkfunktion nach Intervention.

<b>Modified Cincinnati knee score</b>	<b>ACI-C (n = 44)</b>	<b>MACI (n = 47)</b>
Excellent (> 80)	10 (22.7)	15 (31.9)
Good (55 to 79)	16 (36.4)	19 (40.4)
Fair (30 to 54)	10 (22.7)	7 (14.9)
Poor (< 30)	8 (18.2)	6 (12.8)
Mean score	59.0	64.1

Der Stanmore Functional Rating Score war postoperativ im Vergleich zu präoperativ in beiden Gruppen signifikant verringert (ACI-C: 3,0 auf 2,2, ACI-M: 2,7 auf 2,1) was eine Verbesserung darstellt. Ein signifikanter Unterschied zwischen ACI-C und ACI-M war nicht feststellbar.

Postoperativ verminderte sich die mittels VAS bestimmte Schmerzintensität in beiden Gruppen signifikant (ACI-C von 6,0 auf 4,3, ACI-M von 6,0 auf 4,1), im Vergleich der beiden Gruppen untereinander fand sich kein signifikanter Unterschied.

Bei einem Teil der Patienten (24 in der ACI-C-Gruppe, 18 in der ACI-M-Gruppe) wurde post-interventionem eine Arthroskopie durchgeführt. Diese zeigte folgende Ergebnisse zum ICRS-Grade:

- ACI-C: 4 x excellent, 14 x good, 5 x fair, 0 x poor
- ACI-M: 4 x excellent, 8 x good, 5 x fair, 1 x poor

Bei einer Untergruppe der arthroskopierten Patienten wurde auch eine histologische Untersuchung des transplantierten Knorpels durchgeführt:

- ACI-C: 4 x hyalinartiger Knorpel, 2 x gemischter Knorpel, 7 x Faserknorpel
- ACI-M: 3 x hyalinartiger Knorpel, 1 x gemischter Knorpel, 7 x Faserknorpel

In beiden Gruppen fanden sich jeweils 3 Fälle von Transplantathypertrophie, in der ACI-M-Gruppe zusätzlich 2 Transplantatversager.

Insgesamt zeigt diese hochwertige Studie, dass die klinischen Ergebnisse hinsichtlich Schmerz und Funktion für die ACI-C und die ACI-M in dem gegebenen Nachbeobachtungszeitraum vergleichbar sind. Beide Verfahren führen zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Gelenkfunktion und Symptomatik nach Intervention im Vergleich zu präoperativ.



### **Retrospektiv vergleichende Studien (Evidenzstufe III der VerfO)**

#### **Manfredini et al. (2007)**

Manfredini et al. publizierten 2007 eine retrospektive Vergleichsstudie der Methoden ACI-P (periotgedeckte ACI) und ACI-M (matrixassoziierte ACI). Es wurden 32 Patienten mit Beschwerden durch Knorpeldefekte des Kniegelenkes an den Lokalisationen med./lat. Femurkondyle, Trochlea, Patella sowie Kombinationen davon eingeschlossen (17 in der ACI-P und 15 in der ACI-M Gruppe). Verglichen wurden klinische (ICRS- und HSS-Score) und kernspintomographische (Score nach Roberts) Scores, das Follow-Up betrug 12 Monate. Second-Look-Arthroskopien mit Biopsien wurden nur in der ACI-P Gruppe vorgenommen, eine vergleichende Beurteilung war daher nicht möglich. Nach 12 Monaten zeigt sich gegenüber dem Ausgangswert ein signifikanter Anstieg des ICRS-Scores, beide Methoden unterscheiden sich hierin nicht signifikant.

Bezüglich des HSS-Scores wird lediglich berichtet, dass vergleichbare Ergebnisse vorliegen. MR-morphologisch lässt sich nach 12 Monaten kein signifikanter Unterschied nachweisen. Aus Sicht der Autoren hat sich die autologe Knorpeltransplantation zu einer validen Therapieform bei Knorpeldefekten am Kniegelenk entwickelt. Zudem vereinfache die Verwendung einer Kollagenmatrix bei der matrixassoziierten ACI aus chirurgischer Sicht die Prozedur und reduziere die Operationszeit. Als Einschränkung ist zu werten, dass nicht alle für eine Beurteilung notwendigen Daten (z.B. Ausgangswerte der HSS-Scores, Mittelwerte der Knorpeldefekte) genannt werden. Die Stärken der Studie liegen in dem direkten Vergleich der Methode ACI-M mit einer relevanten, aktuell angewandten Methode (ACI-P).

### **Fallserien (Evidenzstufe IV der VerfO):**

#### **Behrens et al. (2006)**

Behrens et al. publizierten 2006 eine Fallserie zur matrixassoziierten ACI bei Knorpeldefekten am Kniegelenk. 38 Patienten zwischen 18 und 60 Jahren mit lokalisierten Knorpeldefekten wurden initial in die Studie aufgenommen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit entzündlicher Arthritis, Z. n. Menishektomie, Bandinstabilität, inoperabler Varus- oder Valgusabweichung, Übergewicht sowie Patelladysplasie. Die Bewertung des Behandlungsergebnisses erfolgte sowohl subjektiv als auch objektiv anhand validierter Scores (ICRS, Tegner-Lysholm, Lysholm-Gilquist, Meyer). Im Ergebnis bewerteten 8 von 11 Patienten bei einem Follow-up von 5 Jahren ihre subjektive Kniefunktion besser als präoperativ. Außer dem Tegner-Lysholm Score zeigten alle objektiven Scores eine Verbesserung der Funktion nach 5 Jahren. Positiv zu bewerten ist die lange Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren, wenn auch nur bei 11 der initial 38 eingeschlossenen Patienten. Aufgrund methodischer Schwächen und intransparenter Darstellung sind die Ergebnisse nur eingeschränkt zu werten.

D' Anchise et al. (2005)

D'Anchise et al. publizierten 2005 eine Fallserie mit 2-jähriger Nachbeobachtungszeit zur Behandlung von Knorpeldefekten am Kniegelenk mit matrixassoziierter ACI. 56 Patienten wurden gemäss der ICRS-Guidelines initial eingeschlossen, ausgewertet wurden 35 Patienten, da bei 19 Patienten die Nachuntersuchungszeit unter 6 Monaten lag und 2 Patienten nicht zur Nachuntersuchung erschienen. Hauptlokalisation des Knorpeldefekts, der in über der Hälfte der Fälle traumatisch bedingt war, war der mediale Femurkondylus.

Nach einem mittleren Follow-up von 22 Monaten zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der subjektiven und objektiven Scores zu Schmerz und Kniegelenksfunktion im Vergleich zum Ausgangsbefund präoperativ. Insgesamt zeigt diese Studie trotz intransparenter Darstellung der statistischen Auswertung die Machbarkeit der matrixassozierten ACI bei definierten lokalisierten Knorpeldefekten am Kniegelenk.

Gobbi et al. (2006)

Gobbi et al. publizierten 2006 eine prospektive Fallserie von 32 Patienten (21 Männer, 11 Frauen, mittleres Alter 30,5 Jahre) mit femoropatellaren Knorpeldefekten, die mit der Methode matrixassozierte ACI behandelt wurden.

Die durchschnittliche Grösse der Läsion betrug  $4,7 \text{ cm}^2$ , 22 Läsionen befanden sich an der Patella, 10 an der Trochlea. 12 und 24 Monate postoperativ wurde der IKDC-Score und der EuroQol EQ-5D (gesundheitsbezogener Lebensqualitäts-Score) erhoben. Zusätzlich erfolgte eine standardisierte kernspintomographische Auswertung und in 6 Fällen wurde bei einer Re-Arthroskopie eine Biopsie entnommen. Im Ergebnis zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des IKDC-Scores von im Mittel 43,2 auf 73,6 nach 24 Monaten. Läsionen  $\leq 3 \text{ cm}^2$  hatten bessere Ergebnisse als  $> 3 \text{ cm}^2$  und im Bereich der Trochlea ließen sich bessere Ergebnisse erzielen als im Bereich der Patella. Bemerkenswert war, dass trotz Behandlung fast die Hälfte der Patienten ihre Schmerzen behielten. Zusammengefasst ist diese Studie als Machbarkeitsstudie der matrixassozierten ACI bei Defekten im femoropatellaren Gleitlager einzustufen. Ein Teil der Ergebnisse wurde möglicherweise bereits bei Marcacci et al. 2005 publiziert. Schwächen der Studie sind sicher die kleine Fallzahl und die Heterogenität des Kollektivs. Die sehr eingeschränkte Lokalisation (femoropatellares Gleitlager) der Defekte macht eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die sicher viel häufigeren und relevanten Lokalisationen (medialer Femurkondylus) nur schwer möglich.

Marcacci et al. (2005)

Marcacci et al. publizierte 2005 die Zwischenauswertung von Ergebnissen einer Multicenterstudie aus Italien und San Marino. Insgesamt wurden 192 Patienten (123 Männer, 69 Frauen, Durchschnittsalter 37,6 Jahre) mit Knorpelschaden ohne explizite Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Endpunkte waren der ICRS-Score, der IKDC-Score, der EuroQol EQ-5D sowie, wenn verfügbar, makroskopische und mikroskopische Knorpelanalysen bei Reinterventionen. Im Ergebnis zeigte sich eine Verbesserung aller subjektiven und objektiven Scores. 9 Patienten berichteten über unerwünschte Therapiewirkungen oder Komplikationen. Zusätzlich wird über 10 Transplantatversager berichtet, von denen 5 direkt im Anschluss eine Knieprothese erhielten. Zusammengefasst handelt es sich um Zwischenergebnisse einer länger angelegten prospektiven Multicenterstudie mit relativ großer Patientenzahl. Die Studie zeigt jedoch erhebliche Mängel in Durchführung und Darstellung. So ist anhand der präsentierten Daten nicht nachvollziehbar, welche Patienten mit welchem Follow-up welches klinische Ergebnis haben.

Marcacci et al. (2007)

Marcacci et al. publizierten 2007 eine prospektiv angelegte Fallserie mit 70 konsekutiv behandelten Patienten, die mindestens 24 Monate Follow-Up erreichten. Untersucht wurde die Anwendung der matrixassoziierten ACI (ACI-M) mit Hyalograft-C unter Verwendung eines minimal-invasiven Instrumentariums bei Patienten mit einem symptomatischen femoralen Knorpeldefekt am Kniegelenk. Die objektiven und subjektiven IKDC-Scores sowie der EuroQoL EQ-5D zeigen bei diesen Patienten eine signifikante Verbesserung der Kniefunktion nach 24 Monaten sowie der Lebensqualität im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert. Der Anteil der Patienten, bei denen eine arthroskopische Verlaufsuntersuchung nebst histologischer Evaluation durchgeführt wurde war gering, eine vergleichende Beurteilung somit nicht möglich. Die Einschätzungen der Autoren bzgl. der geringeren Morbidität der Methode im Vergleich zur traditionellen ACI sowie verminderter Rehabilitationszeit und andere Aussagen werden nicht näher belegt. Die vorliegende Arbeit stellt die Machbarkeit des ACI-M-Verfahrens in der geschilderten Technik dar.

Es konnte gezeigt werden, dass mit diesem Verfahren ohne wesentliche Komplikationen eine subjektive und objektive Verbesserung auch bei größeren Defekten erreicht werden kann. Die Stärken der Studie liegen in der recht großen Zahl der Patienten (n=70) sowie einem 24-monatigen Follow-Up, jedoch ohne Vergleichsintervention. Soweit bekannt, wird die geschilderte Technik in Deutschland bislang nicht in nennenswertem Umfang angewandt. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext scheint prinzipiell gegeben.

Nehrer et al. (2006)

Nehrer et al. publizierten 2006 ihre Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von 36 Patienten (19 Männer, 17 Frauen, Durchschnittsalter 33 Jahre) deren Knorpeldefekt mit matrixassoziiertes ACI am Kniegelenk therapiert wurde. Endpunkte waren die Scores nach Lysholm, IKDC, ICRS und Cincinnati. Im Ergebnis zeigte sich eine Verbesserung sämtlicher Scores 3 Jahre postoperativ zu präoperativ. Zusammengefasst lässt sich diese Studie als Machbarkeitsstudie einstufen, die jedoch insbesondere aufgrund ihres Designs, der intransparenten statistischen Auswertung sowie der ungleichen Subgruppen nur eingeschränkt bewertet werden kann.

Ochs et al. (2007)

Es handelt sich um eine Verlaufsbetrachtung von 22 Patienten aus der BG Unfallklinik Tübingen, die an einer OD, mit Defekten Grad III-IV ICRS litten. Das mittlere Alter der Patienten betrug 28,3 Jahre, die Defekte lagen in der Hauptbelastungszone des Kniegelenks (Mittlere Defektgröße 4,8 cm<sup>2</sup>). Die Patienten wurden einzeitig mit einer Kombination aus kortiko-spongiösen Knochenzylinder und matrixassoziierter ACI (Novocart® 3D) versorgt. Die Autoren nennen die gewählte Vorgehensweise matrixassoziierter ACI in „Sandwich-Technik“. Das Follow-Up betrug 16 Monaten (6 - 16 Monate). Die Endpunkte waren klinisch relevante Scores, die durchweg eine deutliche Verbesserung aufwiesen und bis auf den Tegner-Score eine statistisch signifikante Verbesserung zeigten: Tegner-Score von 3,6 auf 4,1 Punkte; Lysholm-Gillquist-Score von 50,1 auf 84,5 Punkte; Cincinnati-Score von 50,9 auf 77 Punkte; IKDC-2000-Score von 45,9 auf 69,1 Punkte.

Zusätzlich wurden Röntgen- und MRT-Nachuntersuchungen durchgeführt, die eine durchgehende Integration des kortiko-spongiösen Knochenzylinders sowie eine Wiederherstellung der subchondralen Lamelle zeigten. Das Besondere dieser Untersuchung ist die Kombination aus Knochendefektauffüllung mit einem kortiko-spongiösen Knochenzylinder und einer darauf aufbauend eine und matrixassoziierter ACI in einer Operation.

Ossendorf et al. (2007)

Es handelt sich um eine 2007 durch Ossendorf et al. publizierte prospektive Fallserie mit 79 Patienten mit einem femoralen, tibialen oder patellaren Knorpeldefekt, wovon 40 für ein Follow-Up von 24 Monaten zur Verfügung standen. Anhand des Jäger/Wirt-Arthrose-Scores erfolgte eine Aufteilung in 2 Gruppen in Abhängigkeit des Arthrosegrades (Score < 3: n = 27 und Score = 3: n = 13). Beschrieben wird die Anwendung der matrixassoziierter ACI mit BioSeed C (ACI-M) bei diesen Patienten. Die objektiven und subjektiven Cincinnati-Scores zeigen in beiden Gruppen eine signifikante Verbesserung der Kniefunktion nach 24 Monaten.

Der Lysholm-Score als Maß für die Kniefunktion verbesserte sich ebenfalls signifikant in beiden Gruppen. Die Auswertung des KOOS-Scores ergab für beide Gruppen eine signifikante Verbesserung diverser Aspekte wie Symptomatik, Kniefunktion, Sportfähigkeit, ADL und Lebensqualität. Die Lebensqualität (gemessen durch SF-36) steigerte sich postoperativ ebenfalls signifikant. Der Anteil der Patienten, bei denen eine arthroskopische Verlaufsunter-suchung mit histologischer Evaluation durchgeführt wurde war gering und erlaubte keine vergleichende Bewertung. Die Ergebnisse der MRT-Untersuchungen postoperativ werden nur deskriptiv dargelegt. Die Studie konnte anhand von 40 Patienten die erfolgreiche Durchführbarkeit des ACI-M-Verfahrens darlegen, als Stärke ist die differenzierte klinische Nachunter-suchung zu nennen. Unter den 40 Patienten, die in die Interimsauswertung eingeschlossen wurden, befanden sich 13 mit arthrotisch bedingten Knorpeldefekten. Auch bei diesen Patienten zeigten sich gute Ergebnisse, die sich zusammenfassend nicht wesentlich von der Patientengruppe mit posttraumatischen Knorpeldefekten unterschieden. Es ist jedoch wichtig anzumerken, dass es sich hierbei um lokalisierte arthrotische Knorpelschäden („focal osteoarthritic cartilage defects“) und nicht etwa um eine ausgeprägte Gonarthrose gehandelt hat.

## **4.2 Stellungnahmen**

Im Rahmen der eingereichten Stellungnahmen zum Beratungsthema ACI wird teilweise auf die matrixassoziierte ACI hingewiesen.

Die dabei schwerpunktmäßig zitierte Literatur bezog sich – wie aufgrund des Zeitpunkts des Stellungnahmeverfahrens (2002/2003) zu erwarten - im Wesentlichen auf Grundlagenforschung und Tierstudien. Teilweise werden Kongress-Abstracts von Studien zitiert, die später als Volltext erschienen und in die Literaturlauswahl der Themengruppe einbezogen wurden.

### 4.3 Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz

Die oben dargestellten Studien zeigen hinsichtlich des Nutzens der matrixassoziierten ACI am Kniegelenk zusammengefasst folgendes Bild:

- Unter den als relevant eingestuften Studien findet sich zu dieser noch relativ jungen Methode eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie (LoE Ib) und eine retrospektive Studie (LoE III). Bei den übrigen Studien handelt es sich um Fallserien (LoE IV). Die Publikationen entstammen aus den Jahren 2005 bis 2007.
- In der Studie mit der höchsten Evidenz (RCT von Bartlett et al.) wurden die matrixassoziierte ACI und die ACI-C miteinander verglichen. Dabei zeigten sich im Hinblick auf definierte Funktions- und Schmerzparameter vergleichbare Ergebnisse. In diese Studie waren nur Patienten mit stabilem Kniegelenk, normaler oder korrigierter Beinachse eingeschlossen, bei denen darüber hinaus auch keine entzündliche Gelenkerkrankung oder eine nachgewiesene Arthrose vorliegen durfte.
- Die retrospektive Studie und die Fallserien zeigen, dass die matrixassoziierte ACI zumeist zu einer Verbesserung der Schmerzsituation und der Funktion im Vergleich zur präoperativen Situation bei den behandelten Patienten geführt hat.
- Die in den Studien insgesamt untersuchte und in relevanter Form auswertbare Patientenzahl ist als eher klein und die in der Mehrzahl berichteten Nachbeobachtungszeiträume als eher kurz einzustufen.
- Die Technik der matrixassoziierten ACI scheint hinsichtlich der chirurgischen Technik einfacher durchführbar zu sein als die der klassischen ACI-C oder ACI-P; auch wird im Vergleich zur ACI-P eine geringere Invasivität von einigen Autoren hervorgehoben.

## **5 Darstellung und Bewertung der medizinischen Notwendigkeit**

### **5.1 Relevanz der medizinischen Problematik**

Knorpeldefekte – unabhängig von deren Genese - im Bereich der Gelenke sind als präarthrotische Deformität zu werten und führen früher oder später bei Nicht-Behandlung zur manifesten Arthrose mit entsprechenden Folgen für die Patientinnen und Patienten. Die zugrundeliegenden Knorpeldefekte sowie die Folgeschäden führen zu einer Einschränkung der Funktion des Kniegelenkes sowie zu Schmerzen und damit zu reduzierter Mobilität und Lebensqualität.

Die häufigsten Gründe für einen zunächst nur umschriebenen Knorpeldefekt sind traumatische Ursachen, Überlastungen und die Osteochondrosis dissecans, eine Durchblutungsstörung des subchondralen Knochens mit nachfolgender Schädigung des darüberliegenden Knorpels. Betroffen sind vorrangig jüngere Patientinnen und Patienten. Eine kausale Therapie dieser Knorpeldefekte ist z. Zt. noch nicht möglich, weshalb sich untherapiert mit einer gewissen Latenz zwangsläufig eine Arthrose einstellen wird, die letzten Endes im Endstadium zur Notwendigkeit eines Gelenkersatzes (Implantation einer Endoprothese) führen kann. Eine frühzeitige Therapie der zugrundeliegenden präarthrotischen Veränderung ist deshalb ein wichtiger Einflussfaktor für den weiteren Verlauf. Damit ist die medizinische Problematik für den Patienten insgesamt als relevant einzustufen.

## 5.2 Stellenwert und Wirksamkeit therapeutischer Alternativen

Es existieren verschiedene Möglichkeiten, um einen umschriebenen Knorpeldefekt mit dem Ziel einer Wiederherstellung der Knorpeloberfläche zu therapieren. Hierbei findet sich lediglich für die Osteochondrosis dissecans des Kniegelenkes eine AWMF-Leitlinie auf dem S-1-Niveau, die zuletzt 2002 aktualisiert wurde. Diese ist in Anbetracht der neueren Entwicklungen in diesem Bereich hinsichtlich der gemachten Empfehlungen zur Therapie nicht mehr aktuell. Eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie posttraumatischer Knorpeldefekte konnte nicht identifiziert werden.

Bei den alternativen operativen Behandlungsmethoden werden die Knorpelrefixation und –glättung, das Debridement sowie diverse Verfahren zur Knochenmarksstimulierung unterschieden. Weiterhin existieren die Verfahren der Knorpeltransplantation und der kombinierten Knorpel-/Knochen transplantation.

Zur Refixation ist zu bemerken, dass diese nur bei Knorpelschäden sinnvoll ist, die eine zumindest noch partielle Kontinuität zum umgebenden Knorpel aufweisen. Nach erfolgter Abscherung des Knorpel- oder Knorpel-/Knochenfragementes ist eine Refixation in der Regel nicht möglich.

Das Debridement mit Knorpelglättung stellt keine kausale Therapieform dar, sondern dient der symptomatischen Therapie. Eine Regeneration des Gelenkknorpels ist durch diese Methode nicht zu erreichen.

Weiteren Verfahren liegt die Beobachtung zugrunde, dass gelenkknorpelähnliche Strukturen (Faserknorpel) über die Stimulierung des Knochenmarks nach Durchbrechung der subchondralen Grenzlamelle entstehen können. Ein solcher stimulierender Effekt lässt sich durch die Abrasionsarthroplastik, die Pridie-Bohrung und die Mikrofrakturierung erzielen. Diese Verfahren werden teilweise auch zur Behandlung größerer degenerativer Knorpelschäden und begrenzter Arthrosen eingesetzt. Dabei gilt die Ausbildung eines Faserknorpels mit reduzierten biomechanischen Eigenschaften als limitierender Faktor dieser Methoden.

Hangody hat 1996 demgegenüber das Verfahren zur Transplantation von Knorpel-Knochen-Fragmenten entwickelt (Mosaikplastik, OATS). Hierbei werden möglichst aus eher unbelasteten Gelenkteilen Zylinder bestehend aus Knorpel und Knochen entnommen und in dem betroffenen Defektareal implantiert. Diese Methode eignet sich - auch aufgrund des Defekts im Entnahmebereich - eher zur Behandlung kleiner Schäden ( $< 3 \text{ cm}^2$ ).

Die ACI-C und ACI-P, also die Knorpeltransplantation nach vorangegangener externer Zellvermehrung und Abdeckung des Defekts mit Kollagenvlies (-C) oder Periost (-P), hat seinen Hauptanwendungsbereich bei Defekten von ca.  $2 - 10 \text{ cm}^2$  Größe. Auf Basis der vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse hat der Gemeinsame Bundesausschuss die Beratungen zur Methode ACI-C und ACI-P am Kniegelenk gemäß § 21 Abs. 4 der Verfahrensordnung ausgesetzt.



### **5.3 Besondere Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevante Aspekte der Lebensqualität**

Die Lebensqualität der Patienten mit umschriebenen Knorpeldefekten definiert sich insbesondere über das Ausmaß an Schmerzen, der rezidivierenden Schwellneigung und den Grad der Funktionseinschränkung. Die der Behandlung mit matrixassoziiierter ACI zugrundeliegenden Erkrankungen bzw. Verletzungen haben somit keinen lebenszeitlimitierenden Faktor. Die Anforderungen an die Therapie beinhalten daher als patientenrelevanten Endpunkt die Verbesserung der Schmerzsituation und die Funktionsverbesserung. Das Ziel bei noch berufstätigen Patienten besteht auch darin, die Arbeitsfähigkeit wieder zu erlangen. Weitere Aspekte in der Versorgung spezifischer Patientengruppen - insbesondere auch geschlechtsspezifische Unterschiede (gender aspects) - sind bislang nicht bekannt.

## **6 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit**

Der natürliche Verlauf eines Knorpeldefekts - sei er traumatisch, überlastungsbedingt oder aufgrund einer Osteochondrosis dissecans bedingt - führt unweigerlich zur Kniegelenksarthrose mit Schmerzen und Funktionseinschränkung bis hin zur Invalidität. Bei vollständiger Knorpelzerstörung bleibt als ultima ratio lediglich die Implantation einer Kniegelenksendoprothese. Ziel aller therapeutischen Bemühungen ist es deshalb, diesen Verlauf aufzuhalten oder zumindest zu prolongieren und in dieser Zeit durch Verbesserung der Schmerz- und Funktionsergebnisse eine Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen. Neben der hier zu bewertenden matrixassoziierten ACI stehen als Behandlungsalternativen im Wesentlichen die Mikrofrakturierung, die ACI-P bzw. ACI-C sowie die Knorpel-Knochen-Transplantation zur Verfügung. Dabei ist bislang keines der genannten Verfahren als vorrangig und damit als Standardverfahren einzustufen. Die zum jetzigen Zeitpunkt verfügbare Evidenz zur matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation zeigt vergleichbare Ergebnisse in relevanten Aspekten wie Schmerzreduktion und Verbesserung der Funktionalität gegenüber der ACI-C und ACI-P, wobei Langzeitergebnisse insbesondere auch aus vergleichenden Studien noch nicht vorliegen. Von besonderer Bedeutung bei dieser Einschätzung sind dabei die Ergebnisse der oben bereits ausführlich dargestellten randomisierten kontrollierten Studie von Bartlett et al. 2005. Anzumerken ist bei dieser Arbeit, dass - im Gegensatz zu einem Teil der Fallserien - die in der Gelenkknorpelchirurgie häufig verwendeten Studien-Ein- und Ausschlusskriterien (stabiles Kniegelenk, normale oder korrigierte Achse, keine Gelenkentzündung, kein Nachweis einer Arthrose) Anwendung fanden.

Die matrixassoziierte autologe Chondrozytentransplantation scheint gegenüber der ihr im Therapieprinzip sehr nahestehenden ACI-P und ACI-C technisch einfacher durchführbar zu sein. Eine geringere Entnahmemorbidität im Vergleich zur ACI-P resultiert aus der fehlenden Notwendigkeit eines Periostlappens zur Deckung des Transplantats. Eine Überlegenheit der ACI-M gegenüber den herkömmlichen Techniken ACI-C und ACI-P im Hinblick auf die Therapieziele konnte bei der eingeschränkten Datenlage bisher von keiner Studie belegt werden. Da die Fixierung des Transplantats bei der ACI-M auch durch Klebung mit Fibrin erfolgen kann, besteht das Potenzial einer geringeren Invasivität dieser Methode.

Zusammenfassend stellt sich die matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk als ein junges und vielversprechendes Therapieverfahren dar, bei dem eine abschließende Bewertung seines Stellenwertes zum jetzigen Zeitpunkt nicht zweckmäßig erscheint. Für eine abschließende Bewertung sind insbesondere auch Ergebnisse aus Studien mit einem längeren Follow-Up notwendig.

## 7 Anlagen

### 7.1 Anlage 1: Stellungnahmen

Organisation	Autor	Erwähnung von matrixassoziierter ACI
AG ACT und Tissue Engineering	Prof. Dr. med. Weise Prof. Dr. med. Niethard	Ja
Alfried Krupp Krankenhaus Essen, Klinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie mit Sportmedizin	Prof. Dr. med. Krödel Dr. med. Zinser	Ja
Allgemeines Krankenhaus Celle, Klinik für Unfall und Wiederherstellungschi- rurgie	Prof. Dr. med. Oestern Dr. Meyer-Schell	Nein
Alpha Care Management und Forschung in Gesundheitssystemen GmbH, Celle	Dr. Brüggjenjürgen	Ja
Auguste Viktoria Klinik, Orthopädisches Krankenhaus Bad Oeyn- hausen	M. Kettrukat	Nein
Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Duisburg GbR	PD Dr. Kortmann Dr. Böhm	Nein
BioTissue Technologies AG, Freiburg	Dr. Volker Kessler Dr. Armin Wolff	Nein
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed), Berlin	O. Winkler	Ja
Deutschsprachige Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie	Prof. Dr. Imhoff	Ja
Deutsche Sporthochschule Köln, Institut für Rehabilitation und Behinderten- sport	Prof. Dr. Froböse	Ja
DIAKO Ev. Diakonie-Krankenhaus gGmbH Bremen, Orthopädische Klinik	Dr. Kanngießler	Nein
Ev. Krankenhaus Elisabethenstift gGmbH Darmstadt, Klinik für Unfall-, Sport und Orthopädische Chirurgie	Dr. med. Schreyer	Nein
Evangelisches Krankenhaus Hubertus Ber- lin, Klinik für Chirurgie, Unfallchirurgie und Sportmedizin	Dr. med. Scheller	Nein
Fachkrankenhaus für Rheumatologie und Orthopädie Vogelsang-Gommern, Klinik für Orthopädie	Dr. med. P. Woltersdorf	Nein
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen- Nürnberg, Lehrstuhl für Orthopädie mit Orthopädischer Chirurgie	Prof. Dr. med. Forst Dr. med. Eichinger	Nein

Georg-August-Universität Göttingen	Prof. Dr. med. W. Schultz	Nein
Henriettenstiftung Hannover, Chirurgisches Zentrum	Prof. Dr. med. Lobenhoffer W. Zoch	Ja
Hersteller biologischer Arzneimittel (mehrere Firmen)	Dr. Tiegermann, Dr. Kessler	Ja
Klinikum der Stadt Villingen Schwenningen, Orthopädische Klinik	PD Dr. med. Leonhard Dr. med. Ernst	Nein
Klinikum Frankfurt (Oder), Klinik für Orthopädie	MR Dr. med. habil. Höhn- dorf Dipl.-Med. Druschke	Nein
Klinikum Rosenheim, Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie	Dr. Hoffmann Dr. Reif	Nein
Lubinus Ambulant Kiel, Orthopädische Chi- rurgie	Dr. med. H. Laprell	Ja
Martin-Luther-Krankenhaus Berlin, Abteilung für Unfallchirurgie	Prof. Dr. med. Hertel	Nein
Orthopädische Klinik Kolkwitz	Dr. med. Linke	Ja
Orthopädische Klinik St. Josef Stift, Sen- denhorst	Dr. Eßlinger	Ja
Sankt Marien-Hospital Buer gGmbH Ge- Isenkirchen, Klinik für Extremitätenchirurgie	Dr. med. Löhnert	Nein
Sankt Marien-Hospital Buer gGmbH Ge- Isenkirchen, Chirurgische Klinik	Dr. med. Ruhnau	Ja
Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik und Poliklinik, Abteilung Sportmedizin	PD Dr. Horstmann	Ja

## **7.2 Anlage 2: Suchstrategie „matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation“**

In folgenden Datenbanken wurde systematisch recherchiert. Sofern Datenbanken eine tabellarische Übersicht der Recherchestrategie erlauben, ist diese unten aufgeführt.

The Cochrane Library (einschl. NHS-CRD-Datenbanken)

Medline

Embase

Biosis

Amed

Trip Database

### **Sonstige Informationsquellen**

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

National Guideline Clearinghouse (NGC)

Guidelines International Network (GIN)

**Recherchestrategie MACI am Kniegelenk**Datenbank: The Cochrane Library

Recherchezeitraum: keine Restriktionen

Datum der Recherche: 02.08.2006

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	MeSH descriptor <b>Knee</b> explode all trees	329
#2	MeSH descriptor <b>Knee Injuries</b> explode all trees	326
#3	MeSH descriptor <b>Knee Joint</b> explode all trees	1253
#4	MeSH descriptor <b>Cartilage</b> explode all trees	483
#5	MeSH descriptor <b>Osteoarthritis</b> explode all trees	1901
#6	(knee) or (knees) or (knee injur*) or (knee joint*)	5613
#7	defect*	4168
#8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	10891
#9	(maci) or (mact)	17
#10	matrix	1437
#11	"autologous chondrocyte* implantation*" or "aci"	69
#12	"autologous chondrocyte* transplantation*" or "act"	2604
#13	(#9 OR #10 OR #11 OR #12)	4085
#14	"maci" or "scaffold" or "collagen" or "hyaluronic acid" or ""hyalograf-t-c"	2684
#15	"polylactid" or "bioseed*" or "pds" or "chondrospheres" or "synthetic matrices"	102
#16	"silk"	155
#17	(#14 OR #15 OR #16)	2936
#18	(#13 AND #17)	244

Die gefundenen 244 Dokumente verteilen sich auf die Teildatenbanken wie folgt:

Cochrane Reviews	[44]
Other Reviews	[2],
Clinical Trials	[191]
Methods Studies	[1]
Technology Assessments	[4]
Cochrane Groups	[2].

Datenbank: Medline (PubMed)

Recherchezeitraum: keine Restriktionen

Datum der Recherche: 02.08.2006

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Search "knee"[MeSH Terms] OR "knee injuries"[MeSH Terms] OR "knee joint"[MeSH Terms] OR "cartilage"[MeSH Terms] OR "osteoarthritis"[MeSH Terms]	106326
#2	Search knee OR knees OR knee injur* OR knee joint*	68437
#3	Search "defect*"	99950
#4	Search #1 OR #2 OR #3	227689
#5	Search "maci"[All Fields] OR "mact"[All Fields]	124
#6	Search "matrix"[All Fields]	146920
#7	Search "autologous chondrocyte* implantation*"[All Fields] OR "aci"[All Fields]	2670
#8	Search "autologous chondrocyte* transplantation*"[All Fields] OR "act"[All Fields]	117501
#9	Search #5 OR #6 OR #7 OR #8	264603
#10	Search "maci"[All Fields]	91
#11	Search "scaffold"[All Fields]	7789
#12	Search "collagen"[All Fields]	109470
#13	Search "hyaluronic acid"[All Fields]	12030
#14	Search "hyalograft-c"	7
#15	Search "polylactid"	11
#16	Search "bioseed*"	1
#17	Search "pds"[All Fields]	1868
#18	Search "chondrospheres"[All Fields]	1
#19	Search "synthetic matrices"[All Fields]	23
#20	Search "silk"[All Fields]	3553
#21	Search #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	132034
#22	Search #9 AND #21	28008
#23	Search #4 AND #22	3941
#24	Search #4 AND #22 Limits: Humans	1617

---

#25	Search <b>#4 AND #22</b> Limits: <b>Review, Humans</b>	266
#26	Search <b>#4 AND #22</b> Limits: <b>Humans, Systematic Reviews</b>	6
#27	Search <b>#4 AND #22</b> Limits: <b>Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Evaluation Studies, Guideline, Multicenter Study, Validation Studies, Humans</b>	81
#28	Search <b>"epidemiologic study characteristics"[MeSH Terms]</b>	1115598
#29	Search <b>#24 AND #28</b>	118
#30	Search <b>#25 OR #26 OR #27 OR #29</b>	421



Datenbanken: DIMDI Superbase (Medline, Medline Alert, Embase, Embase Alert, Amed, Biosis)

Recherchezeitraum: keine Restriktionen

Datum der Recherche: 03.08.2006

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Medline Alert; Medline; Amed; Biosis; Embase; Embase Alert	41946971
#2	CT="KNEE"	20659
#3	CT=("KNEE INJURY"; "KNEE INJURIES")	14148
#4	CT="KNEE JOINT"	39416
#5	CT="CARTILAGE"	34134
#6	CT="OSTEOARTHRITIS"	42273
#7	((FT=knee OR FT=knees ) OR FT=knee injur* ) OR FT=knee joint*	163764
#8	FT=defect*	702865
#9	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8	921575
#10	(FT=maci OR FT=mact ) OR FT=matrix	422083
#11	FT=autologous chondrocyte* implantation* OR FT=aci	28223
#12	FT=autologous chondrocyte* transplantation* OR FT=act	366442
#13	10 OR 11 OR 12	807858
#14	((FT=maci OR FT=scaffold ) OR FT=collagen ) OR FT=hyaluronic acid	456919
#15	((FT=hyalograft-c OR FT=polylactid ) OR FT=bioseed* ) OR FT=pds	5069
#16	(FT=chondrospheres OR FT=synthetic matrices ) OR FT=silk	10834
#17	14 OR 15 OR 16	472265
#18	13 AND 17	80490
#19	9 AND 18	8169
#20	(19) AND PPS=Mensch	3903
#21	(20) AND pps=sysrev	10
#22	DT="REVIEW"	1206822
#23	DT="CLINICAL TRIAL"	424531
#24	DT=("META-ANALYSIS"; "META ANALYSIS")	13128
#25	CT="REVIEW"	798428
#26	DT="GUIDELINE"	13830
#27	CT=("PRACTICE GUIDELINES"; "PRACTICE GUIDELINE")	109013

Anlagen

#28	CT="META-ANALYSIS"	36152
#29	CT="META ANALYSIS"	33448
#30	CT="CLINICAL TRIAL"	407272
#31	CT="CLINICAL TRIALS"	518643
#32	CT=("CLINICAL STUDIES"; "CLINICAL STUDY")	58587
#33	CT=("CONTROLLED CLINICAL TRIAL"; "CONTROLLED CLINICAL TRIALS"; "CONTROLLED CLINICAL TRIALS, RANDOMIZED")	436612
#34	CT=("RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRAILS"; "RANDOMIZED CONTROLLED STUDIES"; "RANDOMIZED CONTROLLED STUDY")	109104
#35	CT=("COMPARATIVE STUDY [PUBLICATION TYPE]"; "COMPARATIVE STUDY")	1356294
#36	CT=("FOLLOW UP STUDY"; "FOLLOW UP STUDIES"; "FOLLOW UP")	517445
#37	CT="EPIDEMIOLOGIC STUDY CHARACTERISTICS"	98749
#38	CT=("CASE CONTROL STUDY"; "CASE CONTROL STUDIES")	91152
#39	CT=("COHORT ANALYSIS"; "COHORT STUDY"; "COHORT ANALYSES"; "COHORT STUDIES")	101013
#40	CT="RANDOMIZATION"	75142
#41	CT="DOUBLE BLIND METHOD"	86799
#42	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41	4778407
#43	20 AND 42	935
#44	21 OR 43	936
#45	check duplicates: unique in s=44	829
#46	s=45 NOT base=me66	302

**Update-Recherche MACI am Kniegelenk**Datenbank: The Cochrane Library

Recherchezeitraum: 2006 - 2007

Datum der Recherche: 10.12.2007

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	MeSH descriptor <b><u>Knee</u></b> explode all trees	360
#2	MeSH descriptor <b><u>Knee Injuries</u></b> explode all trees	363
#3	MeSH descriptor <b><u>Knee Joint</u></b> explode all trees	1387
#4	MeSH descriptor <b><u>Cartilage</u></b> explode all trees	566
#5	MeSH descriptor <b><u>Osteoarthritis</u></b> explode all trees	2131
#6	knee or knees or "knee injur*" or "knee joint**"	6283
#7	defect*	4646
#8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	12172
#9	maci OR mact	20
#10	matrix	1730
#11	"autologous chondrocyte* implantation**" or "aci"	78
#12	"autologous chondrocyte* transplantation**" or "act"	2989
#13	(#9 OR #10 OR #11 OR #12)	4764
#14	"maci" or "scaffold" or "collagen" or "hyaluronic acid" or ""hyalografraft-c"	3010
#15	"polylactid" or "bioseed**" or "pds" or "chondrospheres" or "synthetic matrices"	118
#16	silk	161
#17	(#14 OR #15 OR #16)	3284
#18	(#13 AND #17)	304
#19	(#8 AND #18)	98
#20	(#19), from 2006 to 2007	27

Die gefundenen 27 Dokumente verteilen sich auf die Teildatenbanken wie folgt:

Cochrane Reviews	[11]
Clinical Trials	[12]
Technology Assessments	[1]
Economic Evaluations	[1]
Cochrane Groups	[2]

Datenbank: Medline (PubMed)

Recherchezeitraum: 01.08.2006 – 11.12.2007

Datum der Recherche: 11.12.2007

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
#1	Search "knee"[MeSH Terms] OR "knee injuries"[MeSH Terms] OR "knee joint"[MeSH Terms] OR "cartilage"[MeSH Terms] OR "osteoarthritis"[MeSH Terms]	113533
#2	Search knee OR knees OR knee injur* OR knee joint*	75542
#3	Search "defect**"	108085
#4	Search #1 OR #2 OR #3	245649
#5	Search "maci"[All Fields] OR "mact"[All Fields]	140
#6	Search "matrix"[All Fields]	169792
#7	Search "autologous chondrocyte* implantation**"[All Fields] OR "aci"[All Fields]	2855
#8	Search "autologous chondrocyte* transplantation**"[All Fields] OR "act"[All Fields]	129512
#9	Search #5 OR #6 OR #7 OR #8	299267
#10	Search "maci"[All Fields]	97
#11	Search "scaffold"[All Fields]	10203
#12	Search "collagen"[All Fields]	117918
#13	Search "hyaluronic acid"[All Fields]	13105
#14	Search "hyalograft-c"	12
#15	Search "polylactid"	13
#16	Search "bioseed**"	4
#17	Search "pds"[All Fields]	2105

#18	Search <b>"chondrospheres"</b> [All Fields]	2
#19	Search <b>"synthetic matrices"</b> [All Fields]	28
#20	Search <b>"silk"</b> [All Fields]	3973
#21	Search <b>#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20</b>	144023
#22	Search <b>#9 AND #21</b>	31801
#23	Search <b>#4 AND #22</b>	4507
#24	Search <b>#4 AND #22</b> Limits: <b>Humans</b>	1880
#25	Search <b>#4 AND #22</b> Limits: <b>Humans, Review</b>	306
#26	Search <b>#4 AND #22</b> Limits: <b>Humans, Systematic Reviews</b>	7
#27	Search <b>#4 AND #22</b> Limits: <b>Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Evaluation Studies, Guideline, Multicenter Study, Validation Studies</b>	274
#28	Search <b>"epidemiologic study characteristics as topic"</b> [MeSH Terms]	1243945
#29	Search <b>#24 AND #28</b>	151
#30	Search <b>#25 OR #26 OR #27 OR #29</b>	653
#31	Search <b>#25 OR #26 OR #27 OR #29</b> Limits: <b>Publication Date from 2006/08/01 to 2007/12/11</b>	73

Datenbanken: DIMDI Superbase (Medline, Medline Alert, Embase, Embase Alert, Amed, Biosis)

Recherchezeitraum: 01.08.2006 – 11.12.2007

Datum der Recherche: 11.12.2007

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
1	ME0A ME66 CB85 BA70 EM74 EA08	44827165
2	CT="KNEE"	24127
3	CT=("KNEE INJURY"; "KNEE INJURIES")	15054
4	CT="KNEE JOINT"	44919
5	CT="CARTILAGE"	40483
6	CT="OSTEOARTHRITIS"	52239
7	((FT=knee OR FT=knees ) OR FT=knee injur* ) OR FT=knee joint*	180741
8	FT=defect*	775307
9	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8	1022670
10	(FT=maci OR FT=mact ) OR FT=matrix	486981
11	FT=autologous chondrocyte* implantation* OR FT=aci	11179
12	FT=autologous chondrocyte* transplantation* OR FT=act	349296
13	10 OR 11 OR 12	839110
14	((FT=maci OR FT=scaffold ) OR FT=collagen ) OR FT=hyaluronic acid	505557
15	((FT=hyalograft-c OR FT=polylactid ) OR FT=bioseed* ) OR FT=pds	5718
16	(FT=chondrospheres OR FT=synthetic matrices ) OR FT=silk	11951
17	14 OR 15 OR 16	522505
18	13 AND 17	90735
19	9 AND 18	10082
20	(19) AND PPS=Mensch	4472
21	20 AND pps=sysrev	10
22	DT="REVIEW"	2178556
23	DT="CLINICAL TRIAL"	514307
24	DT=("META-ANALYSIS"; "META ANALYSIS")	16500
25	CT="REVIEW"	902407

26	DT="GUIDELINE"	16318
27	CT=("PRACTICE GUIDELINES"; "PRACTICE GUIDELINE")	131860
28	CT="META-ANALYSIS"	44540
29	CT="META ANALYSIS"	40391
30	CT="CLINICAL TRIAL"	507488
31	CT="CLINICAL TRIALS"	619653
32	CT=("CLINICAL STUDIES"; "CLINICAL STUDY")	61091
33	CT=("CONTROLLED CLINICAL TRIAL"; "CONTROLLED CLINICAL TRIALS"; "CONTROLLED CLINICAL TRIALS, RANDOMIZED")	92749
34	CT=("RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"; "RANDOMIZED CONTROLLED TRAILS"; "RANDOMIZED CONTROLLED STUDIES"; "RANDOMIZED CONTROLLED STUDY")	153190
35	CT=("COMPARATIVE STUDY [PUBLICATION TYPE]"; "COMPARATIVE STUDY")	107825
36	CT=("FOLLOW UP STUDY"; "FOLLOW UP STUDIES"; "FOLLOW UP")	590226
37	CT="EPIDEMIOLOGIC STUDY CHARACTERISTICS"	98967
38	CT=("CASE CONTROL STUDY"; "CASE CONTROL STUDIES")	107079
39	CT=("COHORT ANALYSIS"; "COHORT STUDY"; "COHORT ANALYSES"; "COHORT STUDIES")	122882
40	CT="RANDOMIZATION"	83149
41	CT="DOUBLE BLIND METHOD"	93169
42	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41	4289087
43	20 AND 42	943
44	21 OR 43	944
45	check duplicates: unique in s=44	832
46	s=45 NOT base=me66	467
47	46 AND PY=2006 to 2007	193

### 7.3 Anlage 3: Literaturliste matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation beim Kniegelenk

#### Anlage 3a: Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde (Ergebnisliste Teil A)

**Bartlett W, Skinner JA, Gooding CR, Carrington RW, Flanagan AM, Briggs TW, Bentley G.** Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87 (5): 640-5.

**Kommentar:** siehe Bewertungsbogen

**Behrens P, Bitter T, Kurz B, Russlies M.** Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI)--5-year follow-up. *Knee* 2006; 13 (3): 194-202.

**Kommentar:** siehe Bewertungsbogen

**Clar C, Cummins E, McIntyre L, Thomas S, Lamb J, Bain L, Jobanputra P, Waugh N.** Clinical and cost-effectiveness of autologous chondrocyte implantation for cartilage defects in knee joints: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005; 9 (47): 1-82.

**Kommentar:** siehe Bewertungsbogen

**D'Anchise R, Manta N, Prospero E, Bevilacqua C, Gigante A.** Autologous implantation of chondrocytes on a solid collagen scaffold: Clinical and histological outcomes after two years of follow-up. *Journal of Orthopaedics and Traumatology* 2005; 6 (1): 36-43.

**Kommentar:** siehe Bewertungsbogen

**Gobbi A, Kon E, Berruto M, Francisco R, Filardo G, Marcacci M.** Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with hyalograft-C: a clinical, arthroscopic, and histologic review. *Am J Sports Med* 2006; 34 (11): 1763-73.

**Kommentar:** siehe Bewertungsbogen

**Manfredini M, Zerbinati F, Gildone A, Faccini R.** Autologous chondrocyte implantation: a comparison between an open periosteal-covered and an arthroscopic matrix-guided technique. *Acta Orthop Belg* 2007; 73 (2): 207-18.

**Kommentar:** siehe Bewertungsbogen

**Marcacci M, Kon E, Zaffagnini S, Filardo G, Delcogliano M, Neri MP, Iacono F, Hollander AP.** Arthroscopic second generation autologous chondrocyte implantation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007; 15 (5): 610-9.

**Kommentar:** siehe Bewertungsbogen

**Marcacci M, Berruto M, Brocchetta D, Delcogliano A, Ghinelli D, Gobbi A, Kon E, Pederzini L, Rosa D, Sacchetti GL, Stefani G, Zanasi S.** Articular cartilage engineering with Hyalograft C: 3-year clinical results. *Clin Orthop Relat Res* 2005; (435): 96-105.

**Kommentar:** siehe Bewertungsbogen

**Nehrer S, Domayer S, Dorotka R, Schatz K, Bindreiter U, Kotz R.** Three-year clinical outcome after chondrocyte transplantation using a hyaluronan matrix for cartilage repair. *Eur J Radiol* 2006; 57 (1): 3-8.

**Kommentar:** siehe Bewertungsbogen

**Ochs BG, Muller-Horvat C, Rolauffs B, Fritz J, Weise K, Schewe B.** Einzeitige Rekonstruktion osteochondraler Defekte am Kniegelenk bei Osteochondrosis dissecans. [Treatment of osteochondritis dissecans of the knee: one-step procedure with bone grafting and matrix-supported autologous chondrocyte transplantation]. *Z Orthop Unfall* 2007; 145 (2): 146-51.

**Kommentar:** siehe Bewertungsbogen

**Ossendorf C, Kaps C, Kreuz PC, Burmester GR, Sittinger M, Ergelet C.** Treatment of posttraumatic and focal osteoarthritic cartilage defects of the knee with autologous polymer-based three-dimensional chondrocyte grafts: 2-year clinical results. *Arthritis Res Ther* 2007; 9 (2): R41.

**Kommentar:** siehe Bewertungsbogen



Anlage 3b: Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde (Ergebnisliste Teil B)

**Aeschlimann D, Lyons P, Masterlark T, Hayashi K, Graf B, Vanderby R.** Repair of cartilage defects with autogenous osteochondral transplants (mosaic plasty) in a sheep model (Abstract p 183). 46th Annual Meeting, Orthopaedic Research Society Transactions, Orlando, 2002.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung, osteochondrale Implantation

**Agneskirchner JD, Bernau A, Burkart AC, Imhoff AB.** Knieinstabilität beim Varusmorphotyp - Kreuzbandplastik und Korrekturosteotomie als Kombinationseingriff (Indikation, Planung und Durchführung, Ergebnisse). [Knee instability and varus malangulation - Simultaneous cruciate ligament reconstruction and osteotomy (Indication, planning and operative technique, results)]. Z Orthop Ihre Grenzgeb 2002; 140 (2): 185-93.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Agneskirchner JD, Brucker P, Burkart A, Imhoff AB.** Large osteochondral defects of the femoral condyle: press-fit transplantation of the posterior femoral condyle (MEGA-OATS). Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2002; 10 (3): 160-8.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** andere Methode, OATS

**Aicher WK, Steinbach K, Mollenhauer J, Fritz J, Ashammakhi N, Gaissmaier C.** Quality assurance of autologous chondrocyte transplantation (ACT) (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed)

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Alaaeddine N, Olee T, Hashimoto S, Creighton-Achermann L, Lotz M.** Production of the chemokine RANTES by articular chondrocytes and role in cartilage degradation. Arthritis Rheum 2001; 44 (7): 1633-43.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Alleyne KR, Galloway MT.** Management of osteochondral injuries of the knee. Clin Sports Med 2001; 20 (2): 343-64.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** narrativer Review

**Alparslan L, Minas T, Winalski CS.** Magnetic resonance imaging of autologous chondrocyte implantation. Semin Ultrasound CT MR 2001; 22 (4): 341-51.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Ameri A.** Autologe Chondrozytentransplantation bei Kniegelenkdefekten. *Extracta Orthopaedica* 2000; 10: 22-7.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Anderer U, Libera J.** In vitro engineering of human autogenous cartilage. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (8): 1420-9.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Andereya S, Maus U, Gavenis K, Gravius S, Stanzel S, Muller-Rath R, Miltner O, Mumme T, Schneider U.** Die Behandlung femoropatellarer Knorpelschaeden mit einem dreidimensionalen Kollagen: Klinische Ergebnisse im Zwei-Jahres-Verlauf. [Treatment of patellofemoral cartilage defects utilizing a 3D collagen gel: two-year clinical results]. *Z Orthop Unfall* 2007; 145 (2): 139-45.

**Kommentar:** siehe Kurzauswertung

**Anders S, Schaumburger J, Grifka J.** Intraartikuläre operative Massnahmen bei Arthrose. Surgical intra-articular interventions in arthrosis. [Intra-articular surgical measures for arthrosis]. *Orthopade* 2001; 30 (11): 866-80.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Anderson AF, Mandelbaum B, Erggelet C, Micheli LJ, Fu FH, Moseley J, Browne JE.** A controlled study of autologous chondrocyte implantation versus marrow stimulation techniques for full-thickness articular cartilage lesions of the femur. (Abstract No 023). AAOS Meeting, Dallas, TX, USA, February 13-17, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Anderson AF, Hu FH, Mandilas G, Browne JE, Moseley B, Erggelet C.** A controlled study of autologous chondrocyte implantation versus microfracture for articular cartilage lesions of the femur (Abstract). American Academy of Orthopaedic Surgeons 70th Annual Meeting; 2003 Feb 5-9; New Orleans, <http://www.aaos.org/wordhtml/anmt2003/sciproq/051.htm> , Zugriff am 7.10.2003.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Angermann P, Riegels-Nielsen P, Pedersen H.** Osteochondritis dissecans of the femoral condyle treated with periosteal transplantation. *Acta Orthop Scand* 1998; 69 (6): 595-7.

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode

**Arnold M.** Krankenhaus-Report 2001. Stuttgart: Schattauer-Verlag. 2002.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Babatunde OO, Russell RGG.** Bone remodeling, cytokines and joint disease. In: **Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC (Eds).** Articular cartilage and osteoarthritis. New York: Raven Press. 1992.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Bachmann G, Basad E, Lommel D, Steinmeyer J.** Die MRT in der Verlaufskontrolle nach matrixgestuetzer autologer Chondrozytenimplantation (MACI) und Mikrofrakturierung. [MRI in the follow-up of matrix-supported autologous chondrocyte transplantation (MACI) and microfracture]. Radiologe 2004; 44 (8): 773-82.

**Kommentar:** siehe Kurzauswertung

**Bahuaud J, Maitrot RC, Bouvet R, Kerdiles N, Tovagliari F, Synave J, Buisson P, Thierry JF, Versier A, Romanet JP, Chauvin F, Gillet JP, Allizard JP, de Belenet H.** Implantation de chondrocytes autologues pour lésions cartilagineuses du sujet jeune. Etude de 24 cas. [Implantation of autologous chondrocytes for cartilagenous lesions in young patients. A study of 24 cases]. Chirurgie 1998; 123 (6): 568-71.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Bai J-P, Gao C-H, Zhang Z-W, Ye Q-B.** Retrospect and prospect of autologous chondrocyte implantation. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2005; 9 (46): 118-21.

**Kommentar:** andere Sprache, es werden keine weiteren Erkenntnisse erwartet.

**Barber-Westin SD, Noyes FR, McCloskey JW.** Rigorous statistical reliability, validity, and responsiveness testing of the Cincinnati knee rating system in 350 subjects with uninjured, injured, or anterior cruciate ligament-reconstructed knees. Am J Sports Med 1999; 27 (4): 402-16.

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Barry F, Boynton RE, Liu B, Murphy JM.** Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells from bone marrow: differentiation-dependent gene expression of matrix components. Exp Cell Res 2001; 268 (2): 189-200.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Bartlett W, Gooding CR, Skinner JA, Carrington RWJ, Flanagan AM, Briggs TW, Bentley G.** A prospective randomised study type I/III collagen covered autologous chondrocyte implantation (ACI-C) versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee [Abstract]. Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume 2006; 88 (Suppl 1): 114.

**Kommentar:** siehe Kurzauswertung

**Bartlett W, Gooding CR, Carrington RW, Skinner JA, Briggs TW, Bentley G.** Autologous chondrocyte implantation at the knee using a bilayer collagen membrane with bone graft: a preliminary report. J Bone Joint Surg (Br) 2005; 87 (3): 330-2.

**Kommentar:** siehe Kurzauswertung

**Basad E.** Comparison of Outcomes of Collagen Material for MACI® and Outcomes of Microfracture in the Surgical Treatment of Traumatic Cartilage Lesions of the Knee. Interim results. ICTR Integrated Clinical Trial Report nach GCP, 2002.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care

**Kommentar:** siehe Kurzauswertung

**Basad E, Sturz H, Steinmeyer J.** First results of a comparative clinical study. The treatment of chondral defects with MACI. MedReview 2004; 1: 25-6, Zugriff am 14.06.2005.

**Kommentar:** zusammenfassende Darstellung der Publikation von Basad et al. 2004, Orthopädische Praxis

**Basad E, Sturz H, Steinmeyer J.** Treatment of chondral defects with MACI or microfracture. First results of a comparative clinical study. Orthopaedische Praxis 2004; 40 (1): 6-10.

**Kommentar:** siehe Auswertung

**Basad E, Bachmann G, Sturz H, Steinmeyer J.** Treatment of isolated knee cartilage lesions with MACI versus microfracture [poster]. American Academy of Orthopaedic Surgeons 71st Annual Meeting; 2004 March 10-14; San Francisco (CA).

**Kommentar:** Abstract, keine weitere Berücksichtigung

**Bayliss MT.** Metabolism of animal and human osteoarthritic cartilage. In: **Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC (Eds).** Articular cartilage and osteoarthritis. New York: Raven Press. 1992.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Beaver RJ, Mahomed M, Backstein D, Davis A, Zukor DJ, Gross AE.** Fresh osteochondral allografts for post-traumatic defects in the knee. A survivorship analysis. J Bone Joint Surg Br 1992; 74 (1): 105-10.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode

**Behrens P, Bruns J, Erggelet C, Esenwein S, Gaissmaier C, Gekle C, Krackhardt T, Marlovits S, Mollenhauer J, Niethard FU, Perka C, Ruhnau K, Schneider U, Steinwachs M, Weise K.** AG "ACT und Tissue Engineering" unter Schirmherrschaft der DGU und DGOOC. Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Autologe Chondrocyten-Transplantation (ACT) und Tissue Engineering unter Schirmherrschaft der DGU und DGOOC. DGU Mitteilungen und Nachrichten 2002; 45: 34-41.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Hoffmann, Klinikum Rosenheim;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Behrens P, Bruns J, Erggelet C, Esenwein S, Gaissmaier C, Gekle C, Krackhardt T, Marlovits S, Mollenhauer J, Niethard FU, Perka C, Ruhnau K, Schneider U, Steinwachs M, Weise K.** Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Autologe Chondrocyten-Transplantation (ACT) und Tissue Engineering unter Schirmherrschaft der DGU und DGOOC. *Z Orthop* 2002; 140: 132-7.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Hoffmann, Klinikum Rosenheim;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Behrens P, Ehlers EM, Kochermann KU, Rohwedel J, Russlies M, Plotz W.** Neues Therapieverfahren für lokalisierte Knorpeldefekte. Ermutigende Resultate mit der autologen Chondrozytenimplantation. [New therapy procedure for localized cartilage defects. Encouraging results with autologous chondrocyte implantation]. *MMW Fortschr Med* 1999; 45 (49): 51.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW .** Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1998; 15 (12): 1833-40.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Bentley G, Biant LC, Carrington RWJ, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, Skinner JA, Pringle J.** A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85-B (2): 223-30.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Bentley G, Biant LC, Hunter M, Williams A, Skinner J, Carrington RWJ, Pringle J.** Articular cartilage repair in the young adult knee - A prospective randomized controlled trial. Autologous chondrocyte implantation vs mosaicplasty (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** Kongressbericht zu Bentley et al. (2003)

**Bentley G, Biant LC, Hunter M, Skinner J, Williams A, Carrington RWJ, Pringle J.** Autologous chondrocyte implantation in the young adult knee: clinical, arthroscopic and histological results of 125 patients at 18 month follow-up (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Kongressbericht zu Bentley et al. (2003)

**Bentley G.** Ergebnisse des Stanmore-Symposium, 24. September 2001. [Results of the Stanmore Prospective Clinical Trial]. <http://www.unfallchirurgie.com/german/Behandlungserfolge.htm> .

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Kongressbericht zu Bentley et al. (2003)

**Bentley G, Greer RB 3rd.** Homotransplantation of isolated epiphyseal and articular cartilage chondrocytes into joint surfaces of rabbits. Nature 1971; 230 (5293): 385-8.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Bentley G, Minas T.** Treating joint damage in young people. Br Med J 2000; 320 (7249): 1585-8.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Benya PD, Shaffer JD.** Dedifferentiated chondrocytes reexpress the differentiated collagen phenotype when cultured in agarose gels. Cell 1982; 30 (1): 215-24.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Bickerstaff D.** Comparison of outcomes of matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI©) against collagen-covered autologous chondrocyte implantation (ACI) in the surgical treatment of traumatic cartilage defects of the knee; a multi centre randomised controlled trial. National Research Register 2006; Issue 1, 2007.

**Kommentar:** Eintrag über ein multizentrisches RCT ACI vs. MACI im National Research Register (NRR) des National Institute for Health Research. Keine klinischen Daten.

**Binette F, McQuaid DP, Haudenschild DR, Yaeger PC, McPherson JM, Tubo R.** Expression of a stable articular cartilage phenotype without evidence of hypertrophy by adult human articular chondrocytes in vitro. J Orthop Res 1998; 16 (2): 207-16.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Björnum S, Peterson L, Brittberg M, Lindahl A.** Patellar defects treated with autologous chondrocyte implantation (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Blanco FJ, Ochs RL, Schwarz H, Lotz M.** Chondrocyte apoptosis induced by nitric oxide. Am J Pathol 1995; 146 (1): 75-85.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Blanco FJ, Lotz M.** IL-1-induced nitric oxide inhibits chondrocyte proliferation via PGE2. Exp Cell Res 1995; 218 (1): 319-25.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Bobic V.** Arthroscopic osteochondral autograft transplantation in anterior cruciate ligament reconstruction: a preliminary clinical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1996; 3 (4): 262-4.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode

**Bobic V, Ritchie D, Etherington R, Patsalides C, Sharpe K.** Magnetic resonance imaging is very useful in diagnosing and evaluation articular cartilage defects and repair (Abstract). 16 Kongress der deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie, München, Seminar II Knorpelschaden, 9. Oktober, 1999.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Bobic V, Noble J.** Articular cartilage--to repair or not to repair. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82 (2): 165-6.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Bobic V.** Die Verwendung von autologen Knochen-Knorpel-Transplantaten in der Behandlung von Gelenkknorpelläsionen. [Autologous osteo-chondral grafts in the management of articular cartilage lesions]. *Orthopade* 1999; 28 (1): 19-25.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** andere Methode

**Bouwmeester P, Kuijer R, Terwindt-Rouwenhorst E, van der Linden T, Bulstra S.** Histological and biochemical evaluation of perichondrial transplants in human articular cartilage defects. *J Orthop Res* 1999; 17 (6): 843-9.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Bouwmeester PS, Kuijer R, Homminga GN, Bulstra SK, Geesink RG.** A retrospective analysis of two independent prospective cartilage repair studies: autogenous perichondrial grafting versus subchondral drilling 10 years post-surgery. *J Orthop Res* 2002; 20 (2): 267-73.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode

**Bouwmeester SJ, Beckers JM, Kuijer R, van der Linden AJ, Bulstra SK.** Long-term results of rib perichondrial grafts for repair of cartilage defects in the human knee. *Int Orthop* 1997; 21 (5): 313-7.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Boyan BD, Lohmann CH, Romero J, Schwartz Z.** Bone and cartilage tissue engineering. *Clin Plast Surg* 1999; 26 (4): 629-45.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Breinan HA, Minas T, Hsu HP, Nehrer S, Sledge CB, Spector M.** Effect of cultured autologous chondrocytes on repair of chondral defects in a canine model. J Bone Joint Surg Am 1997; 79 (10): 1439-51.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Breinan HA, Martin SD, Hsu HP, Spector M.** Healing of canine articular cartilage defects treated with microfracture, a type-II collagen matrix, or cultured autologous chondrocytes. J Orthop Res 2000; 18 (5): 781-9.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Breinan HA, Minas T, Hsu HP, Nehrer S, Shortkroff S, Spector M.** Autologous chondrocyte implantation in a canine model: change in composition of reparative tissue with time. J Orthop Res 2001; 19 (3): 482-92.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Briggs TW.** Autologous cartilage transplantation: histological evaluation. APOA. 2001.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Briggs TW, Mahroof S, David LA, Flannelly J, Pringle J, Bayliss M.** Histological evaluation of chondral defects after autologous chondrocyte implantation of the knee. J Bone Joint Surg Br 2003; 85 (7): 1077-83.

**Stellungnahme** Verigen AG;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Brinckerhoff CE.** Regulation of metalloproteinase gene expression: implications for osteoarthritis. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 1992; 2 (2): 145-64.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Brittberg M, Lindahl A, Homminga G, Nilsson A, Isaksson O, Peterson L.** A critical analysis of cartilage repair. Acta Orthop Scand 1997; 68: 186-91.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Brittberg M, Tallheden T, Sjogren-Jansson B, Lindahl A, Peterson L.** Autologous chondrocytes used for articular cartilage repair: an update. Clin Orthop 2001; (391 Suppl): S337-S348.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Kettrukat, Auguste Viktoria Klinik, Bad Oeynhausen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Brittberg M.** Evaluation of cartilage injuries and cartilage repair. [Evaluation von Knorpelverletzungen und Knorpelwiederherstellung]. Osteologie 2000; 9 (1): 17-25.

**Stellungnahme**

**Kommentar:** andere Methode, ACI



**Brittberg M, Peterson L, Björnum S, Lindahl A.** Multiple lesions in the knee treated with autologous chondrocyte implantation (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Brittberg M, Nilsson A, Lindahl A, Ohlsson C, Peterson L.** Rabbit articular cartilage defects treated with autologous cultured chondrocytes. Clin Orthop 1996; (326): 270-83.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L.** Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. N Engl J Med 1994; 331 (14): 889-95.

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Brittberg M.** Autologous chondrocyte transplantation. Clin Orthop 1999; (367 Suppl): S147-S155.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Brucker P, Agneskirchner JD, Burkart A, Imhoff AB.** Mega-OATS: Technik und Ergebnisse. [Mega-OATS. Technique and outcome]. Unfallchirurg 2002; 105 (5): 443-9.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, OATS

**Bruns J, Steinhagen J.** Der Knorpelschaden als präarthrotische Deformität - Biologische Grundlagen. [Lesions of articular cartilage and osteoarthritis - biological background]. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 2000; 51 (2): 42-7.

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Bruns J, Volkmer M, Luessenhop S.** Pressure distribution in the knee joint. Influence of flexion with and without ligament dissection. Arch Orthop Trauma Surg 1994; 113 (4): 204-9.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Bruns J, Volkmer M, Luessenhop S.** Pressure distribution at the knee joint. Influence of varus and valgus deviation without and with ligament dissection. Arch Orthop Trauma Surg 1993; 113 (1): 12-9.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Bruns J, Steinhagen J.** Transplantation chondrogener Gewebe zur Behandlung von Gelenkknorpeldefekten. [Transplantation of chondrogenic tissue in the treatment of lesions of of the articular cartilage]. Orthopade 1999; 28 (1): 52-60.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA);

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Buckwalter JA, Smith KC, Kazarien LE, Rosenberg LC, Ungar R.** Articular cartilage and intervertebral disc proteoglycans differ in structure: an electron microscopic study. J Orthop Res 1989; 7 (1): 146-51.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Buckwalter JA, Mankin HJ.** Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions. Instr Course Lect 1998; 47: 477-86.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Buckwalter JA, Rosenberg LC, Hunziker EB.** Articular cartilage: composition, structure, response to injury and methods of facilitation repair. Bristol Myers/Zimmers Orthopaedic Symposium. In: **Ewing JW (Ed):** Articular cartilage and knee joint function basic science and arthroscopy. New York: Raven Press. 1990, p. 19-56.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** veraltet

**Buckwalter JA, Lohmander S.** Operative treatment of osteoarthritis. Current practice and future development. J Bone Joint Surg Am 1994; 76 (9): 1405-18.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Buckwalter JA, Hunziker EB.** Orthopaedics. Healing of bones, cartilages, tendons, and ligaments. Lancet 1996; 348 (Suppl 2): s11 18.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode

**Buckwalter JA, Mow VC, Ratcliffe A.** Restoration of Injured or Degenerated Articular Cartilage. J Am Acad Orthop Surg 1994; 2 (4): 192-201.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Buckwalter JA, Woo SL, Goldberg VM, Hadley EC, Booth F, Oegema TR, Eyre DR.** Soft-tissue aging and musculoskeletal function. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75 (10): 1533-48.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Buckwalter JA, Martin J, Mankin HJ.** Synovial joint degeneration and the syndrome of osteoarthritis. *Instr Course Lect* 2000; 49: 481-9.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode

**Buckwalter JA, Mankin HJ.** Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. *Instr Course Lect* 1998; 47: 487-504.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** andere Methode

**Buckwalter JA.** Articular cartilage: injuries and potential for healing. *J Orthop Sports Phys Ther* 1998; 28 (4): 192-202.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Buckwalter JA.** Evaluating methods of restoring cartilaginous articular surfaces. *Clin Orthop* 1999; (367 Suppl): S224-S238.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Burgkart R, Glaser C, Hyhlik-Durr A, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F.** Magnetic resonance imaging-based assessment of cartilage loss in severe osteoarthritis: accuracy, precision, and diagnostic value. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (9): 2072-7.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode

**Burkart AC, Schoettle PB, Imhoff AB.** Operative Therapiemöglichkeiten des Knorpelschadens. [Surgical therapeutic possibilities of cartilage damage]. *Unfallchirurg* 2001; 104 (9): 798-807.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** narrativer Review

**Burkart A, Imhoff AB.** Bildgebung nach autologer Chondrozytentransplantation - Korrelation kernspintomographischer, histologischer und arthroskopischer Befunde. [Imaging after autologous chondrocyte transplantation. Correlation of nuclear magnetic tomographic histological and arthroscopic findings]. Orthopade 2000; 29 (2): 135-44.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Kettrukat, Auguste Viktoria Klinik, Bad Oeynhausen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Burkart A, Imhoff AB.** Therapie des Knorpelschadens - Heute und Morgen. [Present and future therapy of cartilage damage]. Arthroskopie 1999; 12 (6): 279-88.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode

**Cain EL, Clancy WG.** Treatment algorithm for osteochondral injuries of the knee. Clin Sports Med 2001; 20 (2): 321-42.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Caplan AI, Bruder SP.** Cell and molecular engineering of bone regeneration. In: **Lanza R, Langer R, Chick W (Eds).** Principles of tissue engineering. Georgetown, USA: R.G. Landes Company. 1997, p. 603-18.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Carossino AM, Recenti R, Carossino R, Piscitelli E, Franchi A, Ciardullo A, Aglietti P, Cagnoni M, Brandi ML.** In vitro characterization of human articular chondrocytes for autologous implantation (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Carrafiello G, Marinoni E, Capitani D, Rampoldi A, Ticca C, Vanzulli A.** Autologous chondrocyte transplantation: one year of MRI follow up (Abstract). ICRS Satellite Symposium, Freiburg, Germany, November 9, 2001.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Carranza-Bencano A, Perez-Tinao M, Ballesteros-Vazquez P, Armas-Padron JR, Hevia-Alonso A, Martos Crespo F.** Comparative study of the reconstruction of articular cartilage defects with free costal perichondrial grafts and free tibial periosteal grafts: an experimental study on rabbits. Calcif Tissue Int 1999; 65 (5): 402-7.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode

**Chen CT, Burton-Wurster N, Borden C, Hueffer K, Bloom SE, Lust G.** Chondrocyte necrosis and apoptosis in impact damaged articular cartilage. J Orthop Res 2001; 19 (4): 703-11.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Chen FS, Frenkel SR, Di Cesare PE.** Repair of articular cartilage defects: part II. Treatment options. Am J Orthop 1999; 28 (2): 88-96.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** narrativer Review

**Cherubino P, Ronga M, Grassi FA, Bulgheroni P.** Autologous chondrocyte implantation with a collagen membrane. Springer-Verlag Italia. 2002.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln

**Kommentar:** andere Methode, ACI-C

**Cherubino P, Grassi FA, Bulgheroni P, Ronga M.** Treatment of deep articular cartilage defects of knee and ankle with matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI): early results (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Abstract, keine weitere Berücksichtigung

**Cherubino P, Grassi FA, Bulgheroni P, Ronga M.** Autologous chondrocyte implantation using a bilayer collagen membrane: a preliminary report. J Orthop Surg (Hong Kong) 2003; 11 (1): 10-5.

**Stellungnahme** Verigen AG

**Kommentar:** Fallserie, siehe Kurzauswertung

**Chevalier X.** Autologous chondrocyte implantation for cartilage defects: development and applicability to osteoarthritis. Joint Bone Spine 2000; 67 (6): 572-8.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Chu CR, Convery FR, Akeson WH, Meyers M, Amiel D.** Articular cartilage transplantation. Clinical results in the knee. Clin Orthop Relat Res 1999; (360): 159-68.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Coleman SH, Malizia R, Potter H, MacGillivray JD, Warren RF.** Treatment of isolated articular cartilage lesions of the medial femoral condyle - a clinical and MR comparison of autologous chondrocyte implantation vs microfracture. Abstract No. 021. AAOS Meeting, Dallas, TX, USA, February 13-17, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Colter DC, Sekiya I, Prockop DJ.** Identification of a subpopulation of rapidly self-renewing and multi-potential adult stem cells in colonies of human marrow stromal cells. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98 (14): 7841-5.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode

**Cooper C, McAlindon T, Snow S, Vines K, Young P, Kirwan J, Dieppe P.** Mechanical and constitutional risk factors for symptomatic knee osteoarthritis: differences between medial tibiofemoral and patellofemoral disease. J Rheumatol 1994; 21 (2): 307-13.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG.** Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. Arthroscopy 1997; 13 (4): 456-60.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA);

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Czitrom AA, Langer F, McKee N, Gross AE.** Bone and cartilage allotransplantation. A review of 14 years of research and clinical studies. Clin Orthop Relat Res 1986; (208): 141-5.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode

**D'Lima D, Bermejo R, Colwell C.** A nonlinear viscoelastic finite element model evaluating the effects of autologous osteochondral grafting in the treatment of cartilage defects (Abstract). 48th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Dallas, TX, USA, 2002.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung, Kongress-Abstract

**D'Lima DD, Hashimoto S, Chen PC, Colwell CW Jr, Lotz MK.** Human chondrocyte apoptosis in response to mechanical injury. Osteoarthritis Cartilage 2001; 9 (8): 712-9.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**DeLise AM, Fischer L, Tuan RS.** Cellular interactions and signaling in cartilage development. Osteoarthritis Cartilage 2000; 8 (5): 309-34.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Dell'Accio F, De Bari C, Luyten FP.** Molecular markers predictive of the capacity of expanded human articular chondrocytes to form stable cartilage in vivo. Arthritis Rheum 2001; 44 (7): 1608-19.

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Dell'Accio F, Vanlauwe J, Bellemans J, Neys J, De Bari C, Luyten FP.** Expanded phenotypically stable chondrocytes persist in the repair tissue and contribute to cartilage matrix formation and structural integration in a goat model of autologous chondrocyte implantation. *J Orthop Res* 2003; 21 (1): 123-31.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Dieppe P, Basler HD, Chard J, Croft P, Dixon J, Hurley M, Lohmander S, Raspe H.** Knee replacement surgery for osteoarthritis: effectiveness, practice variations, indications and possible determinants of utilization. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38 (1): 73-83.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Dimond PM, Fadale PD, Hulstyn MJ, Tung GA, Greisberg J.** A comparison of MRI findings in patients with acute and chronic ACL tears. *Am J Knee Surg* 1998; 11 (3): 153-9.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Ditzen W, Ruffer M, Boerner M.** Autologe Chondrozyten-Transplantation und Knorpel-Knochen-Transplantation - mittelfristige Ergebnisse von zwei Behandlungsmöglichkeiten für hyaline Gelenkknorpeldefekte. [Autologous chondrocyte transplantation and osteochondral transplantation - Mid-term results of two treatment options for hyaline chondral defects]. *Acta Chirurgica Austriaca* 2000; 32 (Suppl 161): 138-40.

**Stellungnahme**

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Doherty PJ, Zhang H, Manolopoulos V, Trogadis J, Tremblay L, Marshall KW.** Adhesion of transplanted chondrocytes onto cartilage in vitro and in vivo. *J Rheumatol* 2000; 27 (7): 1725-31.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Dominkus C.** Neue Entwicklungen in der Knorpelzelltransplantation. *Orthopädie* 2002; 2: 22-4.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** narrativer Review

**Douchis JS, Bae WC, Chen AC, Sah RL, Coutts RD, Amiel D.** Cartilage repair with autogenic perichondrium cell and poly(lactic acid) grafts. *Clin Orthop* 2000; (377): 248-64.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Drobic M, Radosavljevic D, Koritnik B, Gorenssek M, Kregar-Velikonja N, Malicev E, Bonaca O, Jeras M, Knezevic M.** Five years of autologous chondrocyte transplantation for the treatment of femoral condyle defects (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Drobic M, Kregar-Velikonja N, Radosavljevic D, Gorenssek M, Koritnik B, Malicev E, Wozniak G, Jeras M, Knezevic M.** The outcome of autologous chondrocyte transplantation treatment of cartilage lesions in the knee. *Cellular & Molecular Biology Letters* 2002; 7 (2): 361-3.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Duda GN, Haisch A, Endres M, Gebert C, Schroeder D, Hoffmann JE, Sittinger M.** Mechanical quality of tissue engineered cartilage: results after 6 and 12 weeks in vivo. J Biomed Mater Res 2000; 53 (6): 673-7.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Dzioba RB.** The classification and treatment of acute articular cartilage lesions. Arthroscopy 1988; 4 (2): 72-80.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Engelhardt M, Mortier J, Megerle T, Leonhard T, Bläsius K, Erggelet C, Friedrich M, Hoffmann C, Kabelka B, Kaiser T, Kohl P, Steinwachs M.** Ergebnisse nach autologer Knorpelzelltransplantation am Kniegelenk. Arthritis + Rheuma 2001; 21 (5): 279-85.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Erggelet C, Anderson AF, Arciero R, Browne JE, Fu F, Mandelbaum B, Micheli LJ, Moseley JB.**

A controlled study of autologous chondrocyte implantation versus marrow stimulation techniques for full-thickness articular cartilage lesions of the femur (Congress Poster). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Erggelet C, Mandelbaum B, Lahm A.** Der Knorpelschaden als therapeutische Aufgabe - Klinische Grundlagen. [The therapy of cartilage defects - clinical concepts]. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 2000; 51 (2): 48-54.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Erggelet C, Browne JE, Fu F, Mandelbaum B, Micheli L, Moseley B.** Die autologe Chondrozyten-Transplantation zur Behandlung von Knorpeldefekten des Kniegelenkes. Klinische Ergebnisse.

[Autologous chondrocyte transplantation for treatment of cartilage defects of the knee joint. Clinical results]. Zentralbl Chir 2000; 125 (6): 516-22.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Kettrukat, Auguste Viktoria Klinik, Bad Oeynhausen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Hoffmann, Klinikum Rosenheim;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** andere Methode, ACI



**Ergelet C, Steinwachs M.** Die operative Behandlung von Gelenkknorpel-Defekten. Arthroskopie Aktuell 1998; 11: 1-17.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Ergelet C, Anderson AF, Arciero R, Browne JE, Fu F, Mandelbaum B, Micheli L, Moseley B.**

Marrow stimulation techniques versus autologous chondrocyte implantation for treatment of full-thickness chondral defects of the knee: comparison of patient outcomes at 3-5 years (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Ergelet C.** Perspektiven der Knorpelregeneration. Implant 1999; 2: 7-8.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln

**Kommentar:** andere Methode

**Ergelet C.** Qualitätssicherung nach der Behandlung von Gelenkknorpeldefekten. [Quality control for the treatment of full thickness cartilage defects]. Arthroskopie 2000; 13 (3): 132-7.

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** andere Methode

**Ergelet C, Steinwachs MR, Reichelt A.** The operative treatment of full thickness cartilage defects in the knee joint with autologous chondrocyte transplantation. Saudi Med J 2000; 21 (8): 715-21.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Ewers BJ, Dvoracek-Driksna D, Orth MW, Haut RC.** The extent of matrix damage and chondrocyte death in mechanically traumatized articular cartilage explants depends on rate of loading. J Orthop Res 2001; 19 (5): 779-84.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Eyre DR, Muir H.** The distribution of different molecular species of collagen in fibrous, elastic and hyaline cartilages of the pig. Biochem J 1975; 151 (3): 595-602.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Felson DT.** The course of osteoarthritis and factors that affect it. Rheum Dis Clin North Am 1993; 19 (3): 607-15.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Ficat RP, Ficat C, Gedeon P, Toussaint JB.** Spongialization: a new treatment for diseased patellae. Clin Orthop 1979; (144): 74-83.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode

**Fitzpatrick PL, Morgan DA.** Fresh osteochondral allografts: a 6-10-year review. Austr N Z J Surg 1998; 68 (8): 573-9.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode

**Frenkel SR, Di Cesare PE.** Degradation and repair of articular cartilage. Front Biosci 1999; 4: D671-D685.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Friedlaender GE.** Immune responses to osteochondral allografts. Current knowledge and future directions. Clin Orthop 1983; (174): 58-68.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Friedman MJ, Berasi CC, Fox JM, Del Pizzo W, Snyder SJ, Ferkel RD.** Preliminary results with abrasion arthroplasty in the osteoarthritic knee. Clin Orthop 1984; (182): 200-5.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode

**Fritsch KG, Josimovic-Alasevic O.** Chondroneogenese durch autologe Chondrozytentransplantation (ACT) - Konsequenzen zur Diagnose und Therapie, die sich aus zellbiologischer Sicht ergeben.

[Chondroneogenesis by autologous chondrocyte transplantation (ACT): a cell biological view of consequences for diagnosis and therapy]. Arthroskopie 1999; 12 (1): 43-9.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Fritz J, Gaissmaier C, Schewe B, Weise K.** Stellenwert und Technik der Autologen Chondrozyten-Transplantation. [Significance and technique of autologous chondrocyte transplantation]. Zentralbl Chir 2005; 130 (4): 327-32.

**Kommentar:** narrativer Review über Techniken der ACI ohne eigene Daten

**Fu FH.** Rate of improvement was not different after osteochondral repair with matrix-induced autologous chondrocyte implantation or autologous chondrocyte implantation with a cover made from porcine-derived type I/type III collagen. Journal of Bone and Joint Surgery - Series A 2005; 87 (11): 2593.

**Kommentar:** Kommentar zu Bartlett et al. (2005)

**Gaissmaier C, Fritz J, Müller JE, Krackhardt T, Rether JR, Höntzsch D, Weise K.** Autologe Knorpelzelltransplantation - Indikation und Technik. [Management of autologous chondrocyte transplantation]. Aktuelle Traumatol 1998; 28 (6): 245-50.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Gaissmaier C, Fritz J, Pereira PL, Grönwäller E, Krackhardt T, Weise K.** Charakterisierung von Knorpelläsionen und Verlaufskontrolle nach autologer Knorpelzelltransplantation durch MR-Monitoring (Abstract I-308). Z Orthop 2000; 138 (S1): S6.

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Gaissmaier C, Fritz J, Krackhardt T, Flesch I, Aicher WK, Ashammakhi N.** Effect of human platelet supernatant on proliferation and matrix synthesis of human articular chondrocytes in monolayer and three-dimensional alginate cultures. Biomaterials 2005; 26 (14): 1953-60.

**Stellungnahme** 2004 Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Ge Z, Hu Y, Heng BC, Yang Z, Ouyang H, Lee EH, Cao T.** Osteoarthritis and therapy. Arthritis Care Res 2006; 55 (3): 493-500.

**Kommentar:** narrativer Review zu Therapieoptionen bei Arthrose; keine Aussage zu MACI

**Geissler WB, Whipple TL.** Intraarticular abnormalities in association with posterior cruciate ligament injuries. Am J Sports Med 1993; 21 (6): 846-9.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode

**Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, Wang NY, Wigley FM, Klag MJ.** Joint injury in young adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis. Ann Intern Med 2000; 133 (5): 321-8.

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Gerber BE, Robinson D, Nevo Z, Brosh T.** Comparative results of basic research on biological repair or larger cartilage defects using different autologous grafts (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode

**Ghazavi MT, Pritzker KP, Davis AM, Gross AE.** Fresh osteochondral allografts for post-traumatic osteochondral defects of the knee. J Bone Joint Surg Br 1997; 79 (6): 1008-13.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** andere Methode

**Ghivizzani SC, Oligino TJ, Robbins PD, Evans CH.** Cartilage injury and repair. Phys Med Rehabil Clin N Am 2000; 11 (2): 289-307.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Giannini S, Buda R, Grigolo B, Vannini F.** Autologous chondrocyte transplantation in osteochondral lesions of the ankle joint. Foot Ankle Int 2001; 22 (6): 513-7.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Lokalisation

**Gigante A, Bevilacqua C, Zara C, Travasi M, Chillemi C.** Autologous chondrocyte implantation: cells phenotype and proliferation analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2001; 9 (4): 254-8.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Gilbert JE.** Current treatment options for the restoration of articular cartilage. *Am J Knee Surg* 1998; 11 (1): 42-6.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Gillogly SD, Voight M, Blackburn T.** Treatment of articular cartilage defects of the knee with autologous chondrocyte implantation. *J Orthop Sports Phys Ther* 1998; 28 (4): 241-51.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Gillquist J, Messner K.** Anterior cruciate ligament reconstruction and the long-term incidence of gonarthrosis. *Sports Med* 1999; 27 (3): 143-56.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** andere Methode

**Glinz W.** [Diagnostic arthroscopy and arthroscopic surgery: experiences with 500 knee arthroscopies]. *Helv Chir Acta* 1979; 46 (1-2): 25-32.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Glowacki J, Mizuno S.** Biomaterials in cartilage and bone tissue engineering. *Current Opinion in Orthopaedics* 2004; 15 (5): 347-54.

**Kommentar:** narrativer Review zu technischen Aspekten und verwendbaren Biomaterialien

**Goldring MB.** The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (9): 1916-26.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Goldring MB, Fukuo K, Birkhead JR, Dudek E, Sandell LJ.** Transcriptional suppression by interleukin-1 and interferon-gamma of type II collagen gene expression in human chondrocytes. *J Cell Biochem* 1994; 54 (1): 85-99.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Goymann V.** Abrasionsarthroplastik. [Abrasion arthroplasty]. *Orthopade* 1999; 28 (1): 11-8.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Grande DA, Singh IJ, Pugh J.** Healing of experimentally produced lesions in articular cartilage following chondrocyte transplantation. *Anat Rec* 1987; 218 (2): 142-8.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Grande DA, Breitbart AS, Mason J, Paulino C, Laser J, Schwartz RE.** Cartilage tissue engineering: current limitations and solutions. *Clin Orthop* 1999; (367 Suppl): S176-S185.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Granrath M, Schillians N, Becker C, Schäferhoff P, Mohr V, Reinecke J, Wehling P.** Minimal invasive autologous chondrocyte transplantation using a collagen scaffold (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** Abstract, keine weitere Berücksichtigung

**Grifka J, Anders S, Löhnert J, Baag R, Feldt S.** Regeneration von Gelenkknorpel durch die autologe Chondrozytentransplantation. [Regeneration of joint cartilage by autologous chondrocyte transplantation]. Arthroscopie 2000; 13 (3): 113-22.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Grigolo B, Roseti L, Fiorini M, De Franceschi L, Facchini A.** Applicazioni dell'ingegneria tissutale: riparazione di lesioni cartilaginee con condrociti autologhi. [Tissue engineering applications: cartilage lesions repair by the use of autologous chondrocytes]. Reumatismo 2002; 54 (4): 364-71.

**Kommentar:** andere Sprache, es werden keine weiteren Erkenntnisse erwartet.

**Gross AE.** Repair of cartilage defects in the knee. J Knee Surg 2002; 15 (3): 167-9.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Gudas R, Kalesinskas RJ, Monastyreckiene E, Valanciute A, Trumpickas V.** Mozaikinio kremzles ir kaulo persodinimo rezultatai gydant kelio sanario kremzles defektus. [Osteochondral transplantation (mosaicplasty) in the treatment of knee joint cartilage defects]. Medicina (Kaunas) 2003; 39 (5): 469-75.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, Mosaikplastik

**Guillén García P.** Injerto de menisco y condrocitos autólogos. [Menisci transplantation and autologous chondrocytes]. An R Acad Nac Med (Madr) 2000; 117 (4): 723-43; discussion 743-4.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode

**Hangody L, Karpati Z, Szigeti I, Sükösd L.** Clinical experience with the mosaic technique. Rev Osteol 1996; 4: 32-6.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, Mosaikplastik

**Hangody L, Feczko P, Bartha L, Bodo G, Kish G.** Mosaicplasty for the treatment of articular defects of the knee and ankle. Clin Orthop Relat Res 2001; (391 Suppl): S328-S336.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroscopie (AGA)

**Kommentar:** andere Methode, Mosaikplastik

**Hangody L, Kish G, Karpati Z, Udvarhelyi I, Szigeti I, Bely M.** Mosaicplasty for the treatment of articular cartilage defects: application in clinical practice. *Orthopedics* 1998; 21 (7): 751-6.

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** andere Methode, Mosaikplastik

**Hangody L, Fules P.** Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints: ten years of experimental and clinical experience. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A (Suppl 2): 25-32.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, Mosaikplastik

**Hankemeier S, Mueller EJ, Kaminski A, Muhr G.** 10-Jahres-Ergebnisse knochenmarkstimulierender Therapie der Osteochondrosis dissecans tali. [Ten years' results on bone marrow-stimulating therapy in the treatment of osteochondritis dissecans of the talus]. *Unfallchirurg* 2003; 106 (6): 461-6.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Lokalisation, andere Methode

**Hauselmann HJ, Flura T, Marti C, Hauser N, Hedbom E.** Von der Chondrozytenkultur zum Gelenkknorpelersatz: Entwicklung von de-novo-Knorpel in vitro. [From chondrocyte culture to joint cartilage replacement: De novo cartilage synthesis in vitro]. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128 (21): 824-32.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Hayes DW Jr, Averett RK.** Articular cartilage transplantation. Current and future limitations and solutions. *Clin Podiatr Med Surg* 2001; 18 (1): 161-76.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Henderson RC, Lark RK, Newman JE, Kecskemthy H, Fung EB, Renner JB, Harcke HT.** Pediatric reference data for dual X-ray absorptiometric measures of normal bone density in the distal femur. *Am J Roentgenol* 2002; 178 (2): 439-43.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Henderson I, Tuy B, Oakes B.** Reoperation after autologous chondrocyte implantation. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86 (2): 205-11.

**Stellungnahme** 2004 Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Henderson IJ, Tuy B, Connell D, Oakes B, Hettwer WH.** Prospective clinical study of autologous chondrocyte implantation and correlation with MRI at three and 12 months. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85 (7): 1060-6.

**Stellungnahme** Verigen AG;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Hendrickson DA, Nixon AJ, Erb HN, Lust G.** Phenotype and biological activity of neonatal equine chondrocytes cultured in a three-dimensional fibrin matrix. *Am J Vet Res* 1994; 55 (3): 410-4.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Higgs GB, Boland AL.** Cartilage regeneration and repair, where are we? A review of the Proceedings of the International Cartilage Repair Society's Second Symposium. [http://www.orthojournalhms.org/volume1/html/cartilage\\_repair.html](http://www.orthojournalhms.org/volume1/html/cartilage_repair.html) , 1998.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;  
**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;  
**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;  
**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;  
**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;  
**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;  
**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen  
**Kommentar:** narrativer Review

**Hollander AP, Dickinson SC, Sims TJ, Brun P, Cortivo R, Kon E, Marcacci M, Zanasi S, Borriero A, De Luca C, Pavesio A, Soranzo C, Abatangelo G.** Maturation of tissue engineered cartilage implanted in injured and osteoarthritic human knees. Tissue Eng 2006; 12 (7): 1787-98.

**Kommentar:** arthroskopisches Follow-up mit Beschreibung der Knorpelqualität; keine klinischen Daten

**Holmes Jr SW.** Articular cartilage injuries in the athlete's knee: Current concepts in diagnosis and treatment. South Med J 2004; 97 (8): 742-7.

**Kommentar:** narrativer Review zu Techniken, keine eigenen Daten

**Homminga GN, Bulstra SK, Bouwmeester PS, van der Linden AJ .** Perichondral grafting for cartilage lesions of the knee. J Bone Joint Surg Br 1990; 72 (6): 1003-7.

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;  
**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);  
**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;  
**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA);  
**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;  
**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;  
**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;  
**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen  
**Kommentar:** andere Methode

**Hooiveld MJJ, Roosendaal G, Vianen ME, van den Berg HM, Bijlsma JWJ, Laferber FP.** Age-dependency of blood-induced cartilage damage: the younger the cartilage, the more susceptible (Poster No 0417). 48th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Dallas, TX, USA, 2002.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care  
**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Hooiveld MJJ, Roosendaal G, van den Berg HM, Laferber FP, Bijlsma JWJ.** Joint bleeding increases oxidative stress in articular cartilage and causes chondrocyte apoptosis (Abstract 0455). 47th Annual Meeting, Orthopaedic Research Society, San Francisco, California, February 25-28, 2001.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care  
**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Horas U, Schnettler R, Pelinkovic D, Herr G, Aigner T.** Knorpelknochen transplantation versus autogene Chondrocytentransplantation - Eine prospektive vergleichende klinische Studie. [Osteochondral cylinder transplantation versus autologous chondrocytes transplantation. A prospective comparative clinical trial]. Chirurg 2000; 71 (9): 1090-7.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;  
**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;  
**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;  
**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;  
**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;  
**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen  
**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Horas U, Pelinkovic D, Herr G, Aigner T, Schnettler R.** Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial. J Bone Joint Surg Am 2003; 85-A (2): 185-92.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering  
**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Horner HA, Roberts S, Bielby RC, Menage J, Evans H, Urban JP.** Cells from different regions of the intervertebral disc: effect of culture system on matrix expression and cell phenotype. Spine 2002; 27 (10): 1018-28.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Lokalisation

**Howell DS.** Pathogenesis of osteoarthritis. Am J Med 1986; 80 (4B): 24-8.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Huibregtse B, O'Callaghan M.** Comparison of repair using autologous chondrocyte implantation with repair using periosteum alone. (Abstract P-70). Tissue Eng 2001; 7 (Suppl): 652.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Hunter DJ, March L, Sambrook PN.** Knee osteoarthritis: the influence of environmental factors. Clin Exp Rheumatol 2002; 20 (1): 93-100.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Hunter W.** Of the structure and disease of articulating cartilages. Phil Trans Roy Soc London 1743; 42: 514-21.

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Hunziker EB.** Articular cartilage structure in humans and experimental animals. In: **Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC (Eds).** Articular cartilage and osteoarthritis. New York: Raven Press. 1992.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Hunziker EB, Quinn TM, Hauselmann HJ.** Quantitative structural organization of normal adult human articular cartilage. Osteoarthritis Cartilage 2002; 10 (7): 564-72.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Hunziker EB.** Articular cartilage repair: Basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. Osteoarthritis Cartilage 2002; 10 (6): 432-63.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Hunziker EB.** Articular cartilage repair: are the intrinsic biological constraints undermining this process insuperable? Osteoarthritis Cartilage 1999; 7 (1): 15-28.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Hunziker EB.** Biologic repair of articular cartilage. Defect models in experimental animals and matrix requirements. Clin Orthop 1999; (367 Suppl): S135-S146.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung



**Hunziker EB.** Growth-factor-induced healing of partial-thickness defects in adult articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9 (1): 22-32.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Hurtig M, Pearce S, Warren S, Kalra M, Miniaci A.** Arthroscopic mosaic arthroplasty in the equine third carpal bone. *Vet Surg* 2001; 30 (3): 228-39.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Hyhlik-Dürr A, Faber S, Burgkart R, Stammberger T, Maag KP, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F.** Precision of tibial cartilage morphometry with a coronal water- excitation MR sequence. *Eur Radiol* 2000; 10 (2): 297-303.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Imhof H, Breitenseher M, Kainberger F, Rand T, Trattig S.** Importance of subchondral bone to articular cartilage in health and disease. *Top Magn Reson Imaging* 1999; 10 (3): 180-92.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Imhoff AB, Burkart A, Ottl GM.** Der posteriore Femurkondylentransfer. Erste Erfahrungen mit einer Salvageoperation. [Transfer of the posterior femoral condyle. First experience with a salvage operation]. *Orthopade* 1999; 28 (1): 45-51.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode

**Imhoff AB, Martinek V.** Gene therapy in cartilage repair. *European Instr Course Lect (EFORT)* 2001; 5: 18-23.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Imhoff AB, Ottl GM, Burkart A, Traub S.** Osteochondrale autologe Transplantation an verschiedenen Gelenken. [Autologous osteochondral transplantation on various joints]. *Orthopade* 1999; 28 (1): 33-44.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA);

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN.** Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res* 1989; (248): 13-4.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**International Cartilage Repair Society.** Excerpts from the International Cartilage Repair Society semi-annual Meeting (Abstract). *ICRS Symposium, Boston, MA, USA, November 16-18, 1998.*

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Izzo MW, Pucci B, Tuan RS, Hall DJ.** Gene expression profiling following BMP-2 induction of mesenchymal chondrogenesis in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10 (1): 23-33.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Jackson DW, Simon TM.** Chondrocyte transplantation. *Arthroscopy* 1996; 12 (6): 732-8.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Jackson JP.** Degenerative changes in the knee after meniscectomy. *Br Med J* 1968; 2 (604): 525-7.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Jackson DW, Simon TM.** Tissue engineering principles in orthopaedic surgery. *Clin Orthop* 1999; (367 suppl): S31-S45.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Jakob M, Demartean O, Schafer D, Hintermann B, Dick W, Heberer M, Martin I.** Specific growth factors during the expansion and redifferentiation of adult human articular chondrocytes enhance chondrogenesis and cartilaginous tissue formation in vitro. *J Cell Biochem* 2001; 81 (2): 368-77.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Jakob RP, Franz T, Gautier E, Mainil-Varlet P.** Autologous osteochondral grafting in the knee: indication, results, and reflections. *Clin Orthop Relat Res* 2002; (401): 170-84.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Jakob RP.** Knieverletzungen in der Praxis. [Knee injuries in general practice]. *Ther Umsch* 2000; 57 (12): 739-47.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Jakob RP, Gautier E.** Komplexes Knie Trauma - Knorpelverletzungen. [Complex knee trauma - Cartilage lesions]. *Swiss Surg* 1998; 4 (6): 296-310.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Jennings L, Wu L, King KB, Hammerle H, Cs-Szabo G, Mollenhauer J.** The effects of collagen fragments on the extracellular matrix metabolism of bovine and human chondrocytes. *Connect Tissue Res* 2001; 42 (1): 71-86.

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Jensen CH, Rofail S.** Knee injury and obesity in patients undergoing total knee replacement: a retrospective study in 115 patients. *J Orthop Sci* 1999; 4 (1): 5-7.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Jensen LJ, Bach KL.** Periosteal transplantation in the treatment of osteochondritis dissecans. Scand J Med Sci Sports 1992; 2 (1): 32-6.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, Periosttransplantation

**Jobanputra P, Parry D, Fry-Smith A, Burls A.** Effectiveness of autologous chondrocyte transplantation for hyaline cartilage defects in knees: a rapid and systematic review. Health Technol Assess 2001; 5 (11): 1-57.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Johnson LL.** Arthroscopic abrasion arthroplasty: a review. Clin Orthop 2001; (391 Suppl): S306-S317.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** andere Methode, Abrasionsarthroplastie

**Johnstone B, Yoo JU.** Autologous mesenchymal progenitor cells in articular cartilage repair. Clin Orthop 1999; (367 Suppl): S156-S162.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Johnstone B, Hering TM, Caplan AI, Goldberg VM, Yoo JU.** In vitro chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells. Exp Cell Res 1998; 238 (1): 265-72.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Jordan JB.** Comparison of four treatments for patients with severe knee cartilage damage. Undergraduate engineering review. Madison: University of Wisconsin 2001, Stand Februar 2002.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** narrativer Review

**Kandel RA, Gross AE, Ganel A, McDermott AG, Langer F, Pritzker KP.** Histopathology of failed osteoarticular shell allografts. Clin Orthop Rel Res 1985; (197): 103-10.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Katsube K, Ochi M, Uchio Y, Maniwa S, Matsusaki M, Tobita M, Iwasa J.** Repair of articular cartilage defects with cultured chondrocytes in Atelocollagen gel. Comparison with cultured chondrocytes in suspension. Arch Orthop Trauma Surg 2000; 120 (3-4): 121-7.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Kim HT, Zaffagnini S, Mizuno S, Abelow S, Safran MR.** A peek into the possible future of management of articular cartilage injuries: gene therapy and scaffolds for cartilage repair. J Orthop Sports Phys Ther 2006; 36 (10): 765-73.

**Kommentar:** keine eigenen klinischen Daten

**Kim HK, Moran ME, Salter RB.** The potential for regeneration of articular cartilage in defects created by chondral shaving and subchondral abrasion. An experimental investigation in rabbits. J Bone Joint Surg Am 1991; 73 (9): 1301-15.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Kiviranta I, Vasara A, Lindahl A, Peterson L, Jurvelin J.** Stiffness of the repair tissue one to seven years after autologous chondrocyte transplantation of chondral lesions. (Abstract 199). 47th Annual Meeting, Orthopaedic Research Society, San Francisco, California, February 25-28, 2001.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, Drogset JO, Grontvedt T, Solheim E, Strand T, Isaksen V, Johansen O.** Autologous chondrocyte implantation versus microfracture. A prospective randomised Norwegian multicenter-trial (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, Drogset JO, Grontvedt T, Solheim E, Strand T, Roberts S, Isaksen V, Johansen O.** Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. J Bone Joint Surg Am 2004; 86-A (3): 455-64.

**Stellungnahme** 2004 Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode

**Koh JL, Buly RL, Haas SB, Potter H, Warren RF.** Autologous chondrocyte implantation of the knee: early results. (Abstract PE273). AAOS Meeting, Orlando, Florida, March 15-19, 2000.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Kohatsu ND, Schurman DJ.** Risk factors for the development of osteoarthritis of the knee. Clin Orthop Relat Res 1990; (261): 242-6.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Kon E, Marcacci M, Zanasi S, Brocchetta D.** Hyalograft C implantation in knee cartilage lesions: a long-term follow-up project (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essenn

**Kommentar:** Abstract, keine weitere Berücksichtigung

**Konowalchuk BK, LaPrade RF, Carlson CS, Wentorf FA.** Histological characterization of a failed autologous chondrocyte implantation graft (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Korkala O, Kuokkanen H.** Autogenous osteoperiosteal grafts in the reconstruction of full-thickness joint surface defects. Int Orthop 1991; 15 (3): 233-7.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode

**Korkala OL, Kuokkanen HO.** Autoarthroplasty of knee cartilage defects by osteoperiosteal grafts. Arch Orthop Trauma Surg 1995; 114 (5): 253-6.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Korkala OL.** Periosteal primary resurfacing of joint surface defects of the patella due to injury. Injury 1988; 19 (3): 216-8.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Koulalis D, Schultz W, Heyden M.** Autologous chondrocyte transplantation for osteochondritis dissecans of the talus. Clin Orthop 2002; (395): 186-92.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Koulalis D, Schultz W, Heyden M, König F.** Autologous osteochondral grafts in the treatment of cartilage defects of the knee joint. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2004; 12 (4): 329-34.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode

**Krishnan SP, Skinner JA, Carrington RWJ, Flanagan AM, Briggs TWR, Bentley G.** Collagen-covered autologous chondrocyte implantation for osteochondritis dissecans of the knee. Two- to seven-year results. Journal of Bone and Joint Surgery - Series B 2006; 88 (2): 203-5.

**Kommentar:** andere Methode, ACI-C

**Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC (Eds).** Articular cartilage and osteoarthritis. New York: Raven Press. 1992.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Kuhne SA, Neidhart M, Everson MP, Hantzschel H, Fine PR, Gay S, Hauselmann HJ, Gay RE.**

Persistent high serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in a subgroup of patients with traumatic knee injury. Rheumatol Int 1998; 18 (1): 21-5.

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Kurz B, Jin M, Patwari P, Cheng DM, Lark MW, Grodzinsky AJ.** Biosynthetic response and mechanical properties of articular cartilage after injurious compression. J Orthop Res 2001; 19 (6): 1140-6.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**LaPrade RF, Swiontkowsko MF.** New horizons in the treatment of osteoarthritis of the knee. JAMA 1999; 281 (10): 876-8.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** narrativer Review

**LaPrade RF.** Autologous chondrocyte implantation was superior to mosaicplasty for repair of articular cartilage defects in the knee at one year. J Bone Joint Surg Am 2003; 85-A (11): 2259.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Laprell H, Petersen W.** Autologous osteochondral transplantation using the diamond bone-cutting system (DBCS): 6-12 years' follow-up of 35 patients with osteochondral defects at the knee joint. Arch Orthop Trauma Surg 2001; 121 (5): 248-53.

**Stellungnahme** Dr. Laprell, Lubinus Ambulant

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Larson R.** Rating sheet for knee function. In: **Smillie I (Eds):** Diseases of the knee joint. Edinburgh: Churchill-Livingstone. 1972, p. 29-30.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Lau EC, Cooper C, Lam D, Chan VN, Tsang KK, Sham A.** Factors associated with osteoarthritis of the hip and knee in Hong Kong Chinese: obesity, joint injury, and occupational activities. Am J Epidemiol 2000; 152 (9): 855-62.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Lee KH, Song SU, Hwang TS, Yi Y, Oh IS, Lee JY, Choi KB, Choi MS, Kim SJ.** Regeneration of hyaline cartilage by cell-mediated gene therapy using transforming growth factor beta 1-producing fibroblasts. Hum Gene Ther 2001; 12 (14): 1805-13.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Lemare F, Steimberg N, Le Griel C, Demignot S, Adolphe M.** Dedifferentiated chondrocytes cultured in alginate beads: restoration of the differentiated phenotype and of the metabolic responses to interleukin-1beta. J Cell Physiol 1998; 176 (2): 303-13.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Lexer E.** Substitution of whole or half joints from freshly amputated extremities by free plastic operation. Surg Gynecol Obstet 1908; 6: 601-7.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Li KW, Falcovitz YH, Nagrampa JP, Chen AC, Lottman LM, Shyy JY, Sah RL.** Mechanical compression modulates proliferation of transplanted chondrocytes. J Orthop Res 2000; 18 (3): 374-82.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Li Z, Zhang Z-W, Gao C-H.** Repair of articular cartilage defects by tissue engineering technology. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2005; 9 (34): 137-9.

**Kommentar:** andere Sprache, es werden keine weiteren Erkenntnisse erwartet.

**Lin Z, Willers C, Xu J, Zheng MH.** The chondrocyte: biology and clinical application. Tissue Eng 2006; 12 (7): 1971-84.

**Kommentar:** keine eigenen klinischen Daten

**Lindahl A, Brittberg M, Peterson L.** Health economics benefits following autologous chondrocyte transplantation for patients with focal chondral lesions of the knee. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2001; 9 (6): 358-63.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Loehnert J, Ruhnau K, Gossen A, Bernsmann K, Wiese M.** Autologe Chondrozytentransplantation (ACT) im Kniegelenk - Erste klinische Ergebnisse. [Autologous chondrocyte transplantation (ACT) in the knee joint - first clinical results]. Arthroskopie 1999; 12 (1): 34-42.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Loening AM, James IE, Levenston ME, Badger AM, Frank EH, Kurz B, Nuttall ME, Hung HH, Blake SM, Grodzinsky AJ, Lark MW.** Injurious mechanical compression of bovine articular cartilage induces chondrocyte apoptosis. Arch Biochem Biophys 2000; 381 (2): 205-12.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Lohmander LS.** Articular cartilage and osteoarthritis. The role of molecular markers to monitor breakdown, repair and disease. J Anat 1994; 184 (Pt 3): 477-92.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Lohmander LS, Ionescu M, Jugessur H, Poole AR.** Changes in joint cartilage aggrecan after knee injury and in osteoarthritis. Arthritis Rheum 1999; 42 (3): 534-44.

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Lohmander LS, Saxne T, Heinegard D.** Increased concentrations of bone sialoprotein in joint fluid after knee injury. Ann Rheum Dis 1996; 55 (9): 622-6.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Lohmander LS, Saxne T, Heinegard DK.** Release of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) into joint fluid after knee injury and in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53 (1): 8-13.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Lohmander LS, Roos H, Dahlberg L, Hoerrner LA, Lark MW.** Temporal patterns of stromelysin-1, tissue inhibitor, and proteoglycan fragments in human knee joint fluid after injury to the cruciate ligament or meniscus. *J Orthop Res* 1994; 12 (1): 21-8.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Lorentzon R, Alfredson H, Hildingsson C.** Treatment of deep cartilage defects of the patella with periosteal transplantation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1998; 6 (4): 202-8.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Löhnert J, Ziozios I.** Indication, technique and results after autologous chondrocytes transplantation (ACT) in the knee joint (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Lutfi AM.** Morphological changes in the articular cartilage after meniscectomy. An experimental study in the monkey. *J Bone Joint Surg Br* 1975; 57 (4): 525-8.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Lüthi U, Berbig R, Brühlmann H, Waespe B.** Knorpelzelltransplantation in der Sporttraumatologie. *Aktuelle Medizin* 2000; (11): 1-3.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** narrativer Review

**Lynn AK, Brooks RA, Bonfield W, Rushton N.** Repair of defects in articular joints. Prospects for material-based solutions in tissue engineering. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* 2004; 86 (8): 1093-9.

**Kommentar:** narrativer Review zu Techniken und Grundlagen



**Lysholm J, Gillquist J.** Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. Am J Sports Med 1982; 10 (3): 150-4.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Mahroof S, Briggs TWR, David LA, Pringle J, Bayliss M.** Autologous chondrocyte transplantation: histological evaluation one year following surgery (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Malemud CJ, Goldberg VM.** Future directions for research and treatment of osteoarthritis. Front Biosci 1999; 4: D762-D771.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Maletius W, Messner K.** Chondral damage and age depress the long-term prognosis after partial meniscectomy. A 12- to 15-year follow-up study. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 1996; 3 (4): 211-4.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Maletius W, Messner K.** The effect of partial meniscectomy on the long-term prognosis of knees with localized, severe chondral damage. A twelve- to fifteen-year followup. Am J Sports Med 1996; 24 (3): 258-62.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Mandelbaum B, Anderson AF, Arciero R, Browne JE, Erggelet C, Fu F, Micheli L, Moseley B.** 5-year multicenter outcome of autologous chondrocyte implantation of the knee (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Mandelbaum B, Anderson AF, Arciero R, Browne JE, Erggelet C, Fu F, Micheli L, Moseley B.** Full-thickness articular cartilage defects of the trochlea: long-term patient outcomes at 4-6 years (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Mandelbaum BR, Browne JE, Fu F, Micheli L, Mosely JB, Jr., Erggelet C, Minas T, Peterson L.**

Articular cartilage lesions of the knee. Am J Sports Med 1998; 26 (6): 853-61.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Kettrukat, Auguste Viktoria Klinik, Bad Oeynhausen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Mankin HJ.** Chondrocyte transplantation--one answer to an old question. N Engl J Med 1994; 331 (14): 940-1.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Mankin HJ, Doppelt S, Tomford W.** Clinical experience with allograft implantation. The first ten years. Clin Orthop 1983; (174): 69-86.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Manolopoulos V, Marshall KW, Zhang H, Trogadis J, Tremblay L, Doherty PJ.** Factors affecting the efficacy of bovine chondrocyte transplantation in vitro. Osteoarthritis Cartilage 1999; 7 (5): 453-60.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Marcacci M, Zaffagnini S, Kon E, Visani A, Iacono F, Loreti I.** Arthroscopic autologous chondrocyte transplantation: technical note. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2002; 10 (3): 154-9.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** siehe Kurzauswertung

**Marlovits S, Pajenda G, Trattnig S, Vecsei S.** Grossflächiger biologischer Gelenkflächenersatz des Kniegelenks durch eine autologe Chondrozyten-Collagen-Transplantation. Fallbericht des ersten Patienten in Oesterreich. [Extended joint resurfacing of the knee with autologous chondrocyte-collagen transplantation. A report on the first patient in Austria]. Wien Klin Wochenschr 2001; 113 (13-14): 531-9.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln

**Kommentar:** Fallbericht, keine weitere Auswertung

**Marlovits S, Striessnig G, Kutscha-Lissberg F, Resinger C, Aldrian SM, Vecsei V, Trattnig S.**

Early postoperative adherence of matrix-induced autologous chondrocyte implantation for the treatment of full-thickness cartilage defects of the femoral condyle. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2005; 13 (6): 451-7.

**Kommentar:** siehe Kurzauswertung

**Marlovits S, Strießnig G, Resinger C, Kutscha-Lissberg F, Vecsei V.** Matrix associated chondrocyte transplantation (MACI) for the repair of cartilage defects - early clinical results after 12 months (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggengjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln

**Kommentar:** Abstract, keine weitere Berücksichtigung

**Marlovits S, Truppe M, Schlegel W, Vecsei V, Schnabel M.** Molecular biological properties of human articular chondrocytes in monolayer culture. Abstract No. 79. SICOT Annual International Conference, Paris, August 30-September 1, 2001.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Marlovits S, Vecsei V.** Möglichkeiten zur chirurgischen Therapie von Knorpeldefekten - Teil 2: Chirurgische Behandlungsoptionen zur biologischen Knorpelreparatur. Acta Chir Austriaca 2000; 32: 185-94.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** narrativer Review

**Marlovits S, Tichy B, Jagersberger T, Truppe M, Schlegel W, Vecsei V, Schnabel M.** Three-dimensional cell cultures of human articular chondrocytes. Abstract No. 80. SICOT Annual International Conference, Paris, August 30-September 1, 2001.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Marlovits S, Strießnig G, Schlegel W, Truppe M, Resinger C, Singer P, Vecsei V, Schnabel M.** Zellbiologische Eigenschaften humaner artikulärer Chondrozyten in Monolayerkultur. Arthritis + Rheuma 2001; 21 (5): 269-76.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Marshall JL, Fetto JF, Botero PM.** Knee ligament injuries: a standardized evaluation method. Clin Orthop Relat Res 1977; (123): 115-29.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Martin I, Vunjak-Novakovic G, Yang J, Langer R, Freed LE.** Mammalian chondrocytes expanded in the presence of fibroblast growth factor 2 maintain the ability to differentiate and regenerate three-dimensional cartilaginous tissue. Exp Cell Res 1999; 253 (2): 681-8.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Martin JA, Buckwalter JA.** Articular cartilage aging and degeneration. Sports Med Arthrosc 1996; 4: 263-75.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Martin JA, Buckwalter JA.** Roles of articular cartilage aging and chondrocyte senescence in the pathogenesis of osteoarthritis. Iowa Orthop J 2001; 21: 1-7.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Martin SD, Scott RD, Thornhill TS.** Current concepts of total knee arthroplasty. J Orthop Sports Phys Ther 1998; 28 (4): 252-61.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Martinek V, Fu FH, Lee CW, Huard J.** Treatment of osteochondral injuries. Genetic engineering. Clin Sports Med 2001; 20 (2): 403-16.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA);

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** narrativer Review

**Mayhew TA, Williams GR, Senica MA, Kuniholm G, Du Moulin GC.** Validation of a quality assurance program for autologous cultured chondrocyte implantation. Tissue Eng 1998; 4 (3): 325-34.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**McDermott AG, Langer F, Pritzker KP, Gross AE.** Fresh small-fragment osteochondral allografts. Long-term follow-up study on first 100 cases. Clin Orthop Relat Res 1985; (197): 96-102.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**McGinley BJ, Cushner FD, Scott WN.** Debridement arthroscopy. 10-year followup. Clin Orthop Relat Res 1999; (367): 190-4.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**McPherson JM, Tubo R, Barone L.** Chondrocyte transplantation (letter and reply). Arthroscopy 1997; 13 (4): 541-7.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Meenen NM, Rischke B, Adamietz P, Dauner M, Fink J, Göpfert C, Rueger JM.** Knorpeldefektbehandlung. [Treatment of cartilage defects]. Langenbecks Arch Chir 1998; 115 (Suppl II): 568-76.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** narrativer Review

**Messner K, Maletius W.** The long-term prognosis for severe damage to weight-bearing cartilage in the knee: a 14-year clinical and radiographic follow-up in 28 young athletes. Acta Orthop Scand 1996; 67 (2): 165-8.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Messner K, Gillqvist J.** Cartilage repair. A critical review. Acta Orthop Scand 1996; 67 (5): 523-9.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA);

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Messner K.** Knorpelersatzoperationen mit vorkultivierten Zellen. [Cartilage replacement operation using pre-cultured cells]. Orthopade 1999; 28 (1): 61-7.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA);

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** narrativer Review

**Micheli LJ, Browne JE, Erggelet C, Fu F, Mandelbaum B, Moseley JB, Zurakowski D.** Autologous chondrocyte implantation of the knee: multicenter experience and minimum 3-year follow-up. Clin J Sport Med 2001; 11 (4): 223-8.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Kettrukat, Auguste Viktoria Klinik, Bad Oeynhausen;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Minas T.** (1) Management of the arthritic knee without total knee replacement: what works, what doesn't work, what the future holds (Abstract). AAOS Annual Meeting, New Orleans, LA, USA, March 21, 1998.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Minas T.** (2) Autologous cultured chondrocyte implantation - U.S. Series (Abstract). AAOS Annual Meeting, New Orleans, LA, USA, March 21, 1998.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Minas T, Peterson L.** Advanced techniques in autologous chondrocyte transplantation. Clin Sports Med 1999; 18 (1): 13-44.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;  
**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;  
**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);  
**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;  
**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;  
**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;  
**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;  
**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;  
**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;  
**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen  
**Kommentar:** narrativer Review

**Minas T.** Autologous chondrocyte implantation for focal chondral defects of the knee. Clin Orthop 2001; (391 Suppl): S349-S361.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;  
**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;  
**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);  
**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;  
**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;  
**Stellungnahme** Dr. Kettrukat, Auguste Viktoria Klinik, Bad Oeynhausen;  
**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;  
**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;  
**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;  
**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen  
**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Minas T.** Chondrocyte implantation in the repair of chondral lesions of the knee: economics and quality of life. Am J Orthop 1998; 27 (11): 739-44.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;  
**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;  
**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);  
**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;  
**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;  
**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen;  
**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering  
**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Minas T.** Clinical experience of autologous chondrocyte implantation for the severely injured knee (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;  
**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;  
**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);  
**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;  
**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;  
**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen  
**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Minas T, Nehrer S.** Current concepts in the treatment of articular cartilage defects. Orthopedics 1997; 20 (6): 525-38.

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;  
**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);  
**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;  
**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;  
**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;  
**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;  
**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen  
**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Minas T.** Autologous chondrocyte implantation in the arthritic knee. Orthopedics 2003; 26 (9): 945-7.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering  
**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Minas T.** Nonarthroplasty management of knee arthritis in the young individual. *Curr Opin Orthop* 1998; 9 (1): 46-52.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** narrativer Review

**Mont MA, Jones LC, Vogelstein BN, Hungerford DS.** Evidence of inappropriate application of autologous cartilage transplantation therapy in an uncontrolled environment. *Am J Sports Med* 1999; 27 (5): 617-20.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Moran ME, Kim HK, Salter RB.** Biological resurfacing of full-thickness defects in patellar articular cartilage of the rabbit. Investigation of autogenous periosteal grafts subjected to continuous passive motion. *J Bone Joint Surg Br* 1992; 74 (5): 659-67.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Moseley B, Micheli LJ, Erggelet C, Anderson AF, Arciero RA, Fu FH, Mandelbaum B, Browne JE.** 6-year patients outcomes with autologous chondrocyte implantation (Abstract). AAOS Annual Meeting New Orleans, LA, USA, February 5-9, 2003.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, Hollingsworth JC, Ashton CM, Wray NP.** A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2002; 347 (2): 81-8.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Mueller B, Kohn D.** Indikation und Durchführung der Knorpel-Knochen-Anbohrung nach Pridie. [Indication for and performance of articular cartilage drilling using the Pridie method]. *Orthopade* 1999; 28 (1): 4-10.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Muellner T, Knopp A, Ludvigsen TC, Engebretsen L.** Failed autologous chondrocyte implantation. Complete atraumatic graft delamination after two years. *Am J Sports Med* 2001; 29 (4): 516-9.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Müller W.** Osteochondrosis dissecans. In: **Hastings DE (Eds).** Progress in orthopedic surgery, Vol 3. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag. 1978, p. 135-42.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant, veraltet

**Nakahara H, Goldberg VM, Caplan AI.** Culture-expanded human periosteal-derived cells exhibit osteochondral potential in vivo. J Orthop Res 1991; 9 (4): 465-76.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Nakano T, Sim JS.** A study of the chemical composition of the proximal tibial articular cartilage and growth plate of broiler chickens. Poult Sci 1995; 74 (3): 538-50.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**National Institute for Clinical Excellence (NICE).** Guidance on the use of autologous cartilage transplantation for full thickness cartilage defects in knee joints. London: NICE. 2001.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Naumann A, Dennis JE, Awadallah A, Carrino DA, Mansour JM, Kastenbauer E, Caplan AI.** Immunohistochemical and mechanical characterization of cartilage subtypes in rabbit. J Histochem Cytochem 2002; 50 (8): 1049-58.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant, Tierstudien / Grundlagenforschung

**Nehrer S, Breinan HA, Ramappa A, Shortkroff S, Sledge CB, Yannas IV, Spector M.** Chondrocyte-seeded collagen matrices implanted in a chondral defect in a canine model. Biomaterials 1998; 19 (24): 2313-28.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Nehrer S, Spector M, Minas T.** Histologic analysis of tissue after failed cartilage repair procedures. Clin Orthop 1999; (365): 149-62.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Nehrer S, Schatz K, Marlovits S, Vescei V, Kotz R.** Preliminary results of matrix-assisted chondrocyte transplantation using hyaluronan matrix (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** Abstract, keine weitere Berücksichtigung

**Nehrer S.** Stellenwert der autologen Knorpelzelltransplantation in der Behandlung von Knorpeldefekten. Arthritis + Rheuma 2001; 21 (5): 254-61.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI



**Newman AP.** Articular cartilage repair. Am J Sports Med 1998; 26 (2): 309-24.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** narrativer Review

**Niederauer GG, Slivka MA, Leatherbury NC, Korvick DL, Harroff HH, Ehler WC, Dunn CJ, Kieswetter K.** Evaluation of multiphase implants for repair of focal osteochondral defects in goats. Biomaterials 2000; 21 (24): 2561-74.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant, Tierstudien / Grundlagenforschung

**Noyes FR, Barber SD, Mooar LA.** A rationale for assessing sports activity levels and limitations in knee disorders. Clin Orthop Relat Res 1989; (246): 238-49.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Noyes FR, Bassett RW, Grood ES, Butler DL.** Arthroscopy in acute traumatic hemarthrosis of the knee. Incidence of anterior cruciate tears and other injuries. J Bone Joint Surg Am 1980; 62 (5): 687-95, 757.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**O'Driscoll SW.** Symposia 4: Outcomes of surgical cartilage repair: long-term results. Periosteal grafts (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode

**O'Driscoll SW, Saris DB, Ito Y, Fitzimmons JS.** The chondrogenic potential of periosteum decreases with age. J Orthop Res 2001; 19 (1): 95-103.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**O'Driscoll SW.** Articular cartilage regeneration using periosteum. Clin Orthop 1999; (367 Suppl): S186-S203.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, Periostransplantation

**O'Driscoll SW.** Preclinical cartilage repair: Current status and future perspectives. Clin Orthop 2001; (391 Suppl): S397-S401.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** thematisch nicht relevant, Tierstudien / Grundlagenforschung

**O'Driscoll SW.** Technical considerations in periosteal grafting for osteochondral injuries. Clin Sports Med 2001; 20 (2): 379-402.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin

**Kommentar:** andere Methode

**O'Driscoll SW.** The healing and regeneration of articular cartilage. J Bone Joint Surg Am 1998; 80 (12): 1795-812.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** narrativer Review

**O'Driscoll SW, Fitzsimmons JS.** The role of periosteum in cartilage repair. Clin Orthop 2001; (391 Suppl): S190-S207.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA);

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Oakeshott RD, Farine I, Pritzker KP, Langer F, Gross AE.** A clinical and histologic analysis of failed fresh osteochondral allografts. Clin Orthop 1988; (233): 283-94.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Oculus SM.** Autologous cultured chondrocytes for the treatment of knee cartilage injury. Orthop Nurs 2000; 19 (4): 19-28.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Ochi M, Izumo-shi, Shimane-ken.** A new technique: Transplantation of cartilage-like tissue for cartilage defect. ISAKOS Newsletter 2001; 13-4.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Ochi M, Uchio Y, Tobita M, Kuriwaka M.** Current concepts in tissue engineering technique for repair of cartilage defect. Artif Organs 2001; 25 (3): 172-9.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Fallbericht, keine weitere Auswertung

**Olee T, Hashimoto S, Quach J, Lotz M.** IL-18 is produced by articular chondrocytes and induces proinflammatory and catabolic responses. J Immunol 1999; 162 (2): 1096-100.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Onstott AT, Miczo A, Harris NL.** Osteochondral autotransfer--newer treatment for chondral defects. AORN J 2000; 71 (4): 843-5, 848-51.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Otte P.** Der Arthrose-Prozess. Gelenkerhaltung - Gefährdung - Destruktion. Teil 1: Osteochondrale Strukturen. Nürnberg: Novartis Pharma Verlag. 2000.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Outerbridge R.** The aetiology of chondromalacia patellae. J Bone Joint Surg Br 1961; 43-B (4): 752-67.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Owen M, Friedenstein AJ.** Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic precursors. Ciba Found Symp 1988; 136: 42-60.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Papageorgiou CD, Charitos CV, Tokis A, Beris A, Soucacos PN, Georgoulis AD.** Six years experience of autologous chondrocytes implantation for treatment of knee cartilage defects (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Pascher A, Windhager R.** Die autologe Chondrozytentransplantation (ACT) zur Behandlung lokaler Knorpelschäden. Orthopädie 1999; 6: 16-8.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Pavesio A, Abatangelo G, Borrione A, Brocchetta D, Hollander AP, Kon E, Torasso F, Zanasi S, Marcacci M.** Hyaluronan-based scaffolds (Hyalograft C) in the treatment of knee cartilage defects: preliminary clinical findings. Novartis Found Symp 2003; 249: 203-17; discussion 229-33, 234-8, 239-41.

**Kommentar:** siehe Kurzauswertung

**Peretti GM, Randolph MA, Caruso EM, Rossetti F, Zaleske DJ.** Bonding of cartilage matrices with cultured chondrocytes: an experimental model. J Orthop Res 1988; 16 (1): 89-95.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Peretti GM, Caruso EM, Papini Zorli I, Albisetti W.** Mitotic activity in chondrocyte transplantation from the in vitro phase to the in vivo phase. Chir Organi Mov 2000; 85 (3): 273-80.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Peretti GM, Bonassar LJ, Caruso EM, Randolph MA, Trahan CA, Zaleske DJ.** Biomechanical analysis of a chondrocyte-based repair model of articular cartilage. Tissue Eng 1999; 5 (4): 317-26.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Perka C, Schultz O, Spitzer RS, Lindenhayn K.** The influence of transforming growth factor beta1 on mesenchymal cell repair of full-thickness cartilage defects. J Biomed Mater Res 2000; 52 (3): 543-52.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Petersen L, Brittberg M, Lindahl A.** Autologous chondrocyte transplantation of the ankle. Foot Ankle Clin 2003; 8 (2): 291-303.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A.** Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. Am J Sports Med 2002; 30 (1): 2-12.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA);

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Kettrukat, Auguste Viktoria Klinik, Bad Oeynhausen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Hoffmann, Klinikum Rosenheim;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Peterson L.** Autologous chondrocyte transplantation: 2-10 year follow-up in 219 patients. AAOS Annual Meeting, New Orleans, LA, USA, March 21, 1998.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Peterson L, Lindahl A, Brittberg M, Nilsson A.** Durability of autologous chondrocyte transplantation of the knee. Poster No. 125. AAOS Annual Meeting, Orlando, Florida, March 15-19, 2000.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Kettrukat, Auguste Viktoria Klinik, Bad Oeynhausen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Peterson L, Minas T, Brittberg M, Lindahl A.** Knee osteochondritis dissecans treated by autologous chondrocyte implantation: results at 2 to 9 years follow-up (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Peterson L.** Symposia 4: Outcomes of surgical cartilage repair: long-term results. Autologous chondrocyte transplantation (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Peterson L, Minas T, Brittberg M, Lindahl A.** Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation: results at two to ten years. J Bone Joint Surg Am 2003; 85-A (Suppl 2): 17-24.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Peterson L, Minas T, Brittberg M, Nilsson A, Sjögren-Jansson E, Lindahl A.** Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. Clin Orthop 2000; (374): 212-34.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Kettrukat, Auguste Viktoria Klinik, Bad Oeynhausen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Philippou S, Löhnert J, Josimovic-Alasevic O, Fritsch KG, Anderer U.** Time dependent regeneration of hyaline cartilage after autologous cartilage transplantation (ACT) (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR.** Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science 1999; 284 (5411): 143-7.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Podskubka A, Povýsil C, Kubes R, Sprindrich J, Sedláček R.** Ošetření hlubokých defektů chrupavky kolena transplantací autologních chondrocytu fixovaných na nosici z esteru kyseliny hyaluronové (Hyalograft C). [Treatment of deep cartilage defects of the knee with autologous chondrocyte transplantation on a hyaluronic acid ester scaffolds (Hyalograft C)]. Acta Chir Orthop Traumatol Cech 2006; 73 (4): 251-62.

**Kommentar:** siehe Kurzauswertung

**Poiraudeau S, Monteiro I, Anract P, Blanchard O, Revel M, Corvol MT.** Phenotypic characteristics of rabbit intervertebral disc cells. Comparison with cartilage cells from the same animals. *Spine* 1999; 24 (9): 837-44.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Poole AR.** Imbalance of anabolism and catabolism of cartilage matrix components in osteoarthritis. In: **Kuettner KE, Goldberg B (Eds).** Osteoarthritic disorders. Rosemont: AAOS. 1995, p. 247-60.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Prakash D, Learmonth D.** Natural progression of osteo-chondral defect in the femoral condyle. *Knee* 2002; 9 (1): 7-10.

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Pridie KH.** A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. *J Bone Joint Surg Br* 1959; 41: 618-9.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA);

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Pritzker KPH.** Cartilage histopathology in human and rhesus macaque osteoarthritis. In: **Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC (Eds).** Articular cartilage and osteoarthritis. New York: Raven Press. 1992.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Quinn TM, Grodzinsky AJ, Hunziker EB, Sandy JD.** Effects of injurious compression on matrix turnover around individual cells in calf articular cartilage explants. *J Orthop Res* 1998; 16 (4): 490-9.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Quinn TM, Allen RG, Schalet BJ, Perumbuli P, Hunziker EB.** Matrix and cell injury due to sub-impact loading of adult bovine articular cartilage explants: effects of strain rate and peak stress. *J Orthop Res* 2001; 19 (2): 242-9.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Raab-Cullen DM, Thiede MA, Petersen DN, Kimmel DB, Recker RR.** Mechanical loading stimulates rapid changes in periosteal gene expression. *Calcif Tissue Int* 1994; 55 (6): 473-8.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Rapp SM.** Carticel four-year data show sustainability of ACI. *Orthopaedics Today International* 2000; (5/6): 22-3.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Kettrukat, Auguste Viktoria Klinik, Bad Oeynhausen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Symposiumsbericht, keine weitere Berücksichtigung

**Reboul P, Pelletier JP, Tardif G, Cloutier JM, Martel-Pelletier J.** The new collagenase, collagenase-3, is expressed and synthesized by human chondrocytes but not by synoviocytes. A role in osteoarthritis. *J Clin Invest* 1996; 97 (9): 2011-9.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Richardson JB, Catterson B, Evans EH, Ashton BA, Roberts S.** Repair of human articular cartilage after implantation of autologous chondrocytes. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81 (6): 1064-8.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Richardson JB, Ashton IK, Taylor J, Rees D, Roberts SNJ, Spencer-Jones R, van Niekerk L, Harrison PE, Turner S, Ashton BA.** Outcome of autologous chondrocyte implantation in 40 patients (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Robert H, Bahuaud J.** Autologous chondrocyte implantation. A review of techniques and preliminary results. *Rev Rhum Engl Ed* 1999; 66 (12): 724-7.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Roberts S, Hollander AP, Catterson B, Menage J, Richardson JB.** Matrix turnover in human cartilage repair tissue in autologous chondrocyte implantation. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (11): 2586-98.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Hoffmann, Klinikum Rosenheim;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Roberts S, McCall IW, Darby AJ, Menage J, Evans H, Harrison PE, Richardson JB.** Autologous chondrocyte implantation for cartilage repair: monitoring its success by magnetic resonance imaging and histology. *Arthritis Res Ther* 2003; 5 (1): R60-R73.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Robertson WB, Fick D, Wood DJ, Linklater JM, Zheng MH, Ackland TR.** MRI and clinical evaluation of collagen-covered autologous chondrocyte implantation (CACI) at two years. *Knee* 2007; 14 (2): 117-27.

**Kommentar:** andere Methode (ACI)

**Robinson D, Ash H, Aviezer D, Agar G, Halperin N, Nevo Z.** Autologous chondrocyte transplantation--from science fiction to routine clinical practice. Harefuah 2000; 138 (6): 425-9, 520.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Robinson D, Ash H, Aviezer D, Agar G, Halperin N, Nevo Z.** Autologous chondrocyte transplantation for reconstruction of isolated joint defects: the Assaf Harofeh experience. Isr Med Assoc J 2000; 2 (4): 290-5.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Robinson D, Ash H, Yayon A, Nevo Z, Aviezer D.** Characteristics of cartilage biopsies used for autologous chondrocytes transplantation. Cell Transplant 2001; 10 (2): 203-8.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Ronga M, Grassi FA, Manelli A, Bulgheroni P.** Tissue Engineering Techniques for the Treatment of a Complex Knee Injury. Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery 2006; 22 (5): 576.

**Kommentar:** Fallbericht (1 Patient)

**Ronga M, Grassi FA, Montoli C, Bulgheroni P, Genovese E, Cherubino P.** Treatment of deep cartilage defects of the ankle with matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI). Foot and Ankle Surgery 2005; 11 (1): 29-33.

**Kommentar:** andere Lokalisation, Sprunggelenk

**Ronga M, Grassi FA, Bulgheroni P.** Arthroscopic autologous chondrocyte implantation for the treatment of a chondral defect in the tibial plateau of the knee. Arthroscopy 2004; 20 (1): 79-84.

**Kommentar:** Fallbericht, keine weitere Berücksichtigung

**Roos EM, Roos HP, Ekdahl C, Lohmander LS.** Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--validation of a Swedish version. Scand J Med Sci Sports 1998; 8 (6): 439-48.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Roos H.** Are there long-term sequelae from soccer? Clin Sports Med 1998; 17 (4): 819-31.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Roughley PJ, Nguyen Q, Mort JS.** The role of proteinases and oxygen radicals in the degradation of human articular cartilage. In: **Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC (Eds).** Articular cartilage and osteoarthritis. New York: Raven Press. 1992.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung



**Rudert M, Hirschmann F, Schulze M, Wirth CJ.** Bioartificial cartilage. *Cells Tissues Organs* 2000; 167 (2-3): 95-105.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Rudert M, Wirth CJ.** Die Knorpelzell-transplantation. Experimentelle Grundlagen und klinische Anwendung. [Cartilage cell transplantation. Experimental principles and clinical applications]. *Orthopade* 1997; 26 (8): 741-7.

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** narrativer Review

**Rudert M.** Histological evaluation of osteochondral defects: consideration of animal models with emphasis on the rabbit, experimental setup, follow-up and applied methods. *Cells Tissues Organs* 2002; 171 (4): 229-40.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Rudert M, Moller HD, Schulze M, Wirth CJ.** Tissue Engineering zur Therapie von osteochondralen Knorpelläsionen. [Tissue engineering for therapy of osteochondral cartilage lesions]. *Zentralbl Chir* 2000; 125 (6): 509-15.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Sahlstrom A, Montgomery F.** Risk analysis of occupational factors influencing the development of arthrosis of the knee. *Eur J Epidemiol* 1997; 13 (6): 675-9.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Sailor LZ, Hewick RM, Morris EA.** Recombinant human bone morphogenetic protein-2 maintains the articular chondrocyte phenotype in long-term culture. *J Orthop Res* 1996; 14 (6): 937-45.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Sams AE, Nixon AJ.** Chondrocyte-laden collagen scaffolds for resurfacing extensive articular cartilage defects. *Osteoarthritis Cartilage* 1995; 3 (1): 47-59.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Saris DB, Dhert WJ, Verbout AJ.** Joint homeostasis. The discrepancy between old and fresh defects in cartilage repair. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85 (7): 1067-76.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Schachar NS, Novak K, Muldrew K, Zernicke RF, McGann LE.** Articular cartilage joint surface reconstruction techniques. J Orthop Sci 1999; 4 (6): 457-61.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Schlegel W, Singer P, Tichy B, Truppe M, Vécsei V, Marlovits S.** Expression of Different Collagen Types in Cartilage Specimens formed in Rotating Bioreactors (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Schmidt H, Hasse E.** Arthroskopische operative Behandlung von umschriebenen Knorpelschaden mittels Spongiolisation oder Pridie-Bohrung. [Arthroscopic surgical treatment of circumscribed cartilage damage with spongiolization or Pridie drilling]. Beitr Orthop Traumatol 1989; 36 (1-2): 35-7.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, Pridie-Bohrung

**Schnabel M, Marlovits S, Eckhoff G, Fichtel I, Gotzen L, Vecsei V, Schlegel J.** Dedifferentiation-associated changes in morphology and gene expression in primary human articular chondrocytes in cell culture. Osteoarthritis Cartilage 2002; 10 (1): 62-70.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Schneider T, Liebau C, Krämer R, Merk H.** 10-Jahres-Analyse nach arthroskopischem Kniegelenksdebridement bei Gonarthrose. Arthroskopie 1999; 12 (1): 17-21.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Schneider U, Breusch JS, von der Mark K.** Aktueller Stellenwert der autologen Chondrozytentransplantation. [Current status of autologous chondrocyte transplantation]. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1999; 137 (5): 386-92.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Schneider U.** Die autologe Chondrozytentransplantation (Vortragsmanuskript). 16 Kongress der deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie, München, Seminar II Knorpelschaden, 9. Oktober, 1999.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Schneider U, Andereya S.** Erste Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Vergleichsstudie zur traditionellen ACT und der CaReS-Technologie. [First results of a prospective randomized clinical trial on traditional chondrocyte transplantation vs CaReS-Technology]. Z Orthop Ihre Grenzgeb 2003; 141 (5): 496-7.

**Kommentar:** Es handelt sich um eine Studienbeschreibung. Relevante Fragen lassen sich auf der Basis eines zweiseitigen Abstracts nicht klären.

**Schoettle PB, Imhoff AB.** Die osteochondrale Autograft-Transplantation (OATS) am Talus. [Autologous osteochondral transplantation for talar lesions]. Operat Orthop Traumatol 2002; 14 (2): 123-40.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** andere Methode, OATS

**Schulze-Tanzil G, De Souza P, Villegas Castrejon H, John T, Merker HJ, Scheid A, Shakibaei M.** Redifferentiation of dedifferentiated human chondrocytes in high-density cultures. Cell Tissue Res 2002; 308 (3): 371-9.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Scorrano A, Turi G, D'Antimo C.** Arthroscopic technique in autologous cultured chondrocytes implantation of the knee. Description of the surgical technique. Results at 1 year follow-up (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Segawa H, Omori G, Koga Y.** Long-term results of non-operative treatment of anterior cruciate ligament injury. Knee 2001; 8 (1): 5-11.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Seitz H, Chrysopoulos A, Egkher E, Mousavi M.** Langzeitergebnisse nach vorderem Kreuzbänderersatz im Vergleich zur konservativen Therapie. [Long-term results of replacement of the anterior cruciate ligament in comparison with conservative therapy]. Chirurg 1994; 65 (11): 992-8.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Sekiya I, Colter DC, Prockop DJ.** BMP-6 enhances chondrogenesis in a subpopulation of human marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284 (2): 411-8.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Seradge H, Kutz JA, Kleinert HE, Lister GD, Wolff TW, Atasoy E.** Perichondrial resurfacing arthroplasty in the hand. *J Hand Surg Am* 1984; 9 (6): 880-6.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ.** Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75 (4): 532-53.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** thematisch nicht relevant, Tierstudien / Grundlagenforschung

**Simon LS.** Osteoarthritis: a review. *Clin Cornerstone* 1999; 2 (2): 26-37.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Smith MD, Triantafillou S, Parker A, Youssef PP, Coleman M .** Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997; 24 (2): 365-71.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung;

**Smith GD, Richardson JB, Brittberg M, Erggelet C, Verdonk R, Knutsen G, Ashton BA, Ashton IK, Harrison PE.** Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A (12): 2487-8; author reply 2488.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Sonstiges, Kommentar zu Horas et al. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A (2): 185-92.

**Sottile V, Halleux C, Bassilana F, Keller H, Seuwen K.** Stem cell characteristics of human trabecular bone-derived cells. *Bone* 2002; 30 (5): 699-704.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Spalding TJW, Lasrado I, Foggitt A, Arvind C.** Functional outcome following autologous chondrocyte implantation for cartilage defects in the knee (Abstract). Spring Meeting of the British Association for Surgery (BASK), Sheffield, UK, March 3rd, 2000.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Kettrukat, Auguste Viktoria Klinik, Bad Oeynhausen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ.** Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects. *Clin Orthop* 2001; (391 Suppl): S362-S369.

**Stellungnahme** Prof. Imhoff, Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA)

**Kommentar:** andere Methode, Mikrofrakturierung

**Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK, Rodrigo JJ.** Die Technik der Microfracturierung zur Behandlung von kompletten Knorpeldefekten im Kniegelenk. [The microfracture technic in the management of complete cartilage defects in the knee joint]. Orthopade 1999; 28 (1): 26-32.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Kocher MS, Gill TJ, Rodkey WG.** Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. Arthroscopy 2003; 19 (5): 477-84.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode

**Steinwachs MR, Erggelet C, Lahm A, Guhke-Steinwachs U.** Klinische und zellbiologische Aspekte der autologen Chondrozytenimplantation - Methode, Indikationen und wissenschaftliche Ergebnisse. [Clinical and cellbiological aspects of autologous chondrocytes transplantation]. Unfallchirurg 1999; 102 (11): 855-60.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Stokes DG, Liu G, Coimbra IB, Piera-Velazquez S, Crowl RM, Jimenez SA.** Assessment of the gene expression profile of differentiated and dedifferentiated human fetal chondrocytes by microarray analysis. Arthritis Rheum 2002; 46 (2): 404-19.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Stove J, Puhl W.** Uebersicht ueber die klinische und experimentelle Anwendung der Hyaluronsaeure bei Gonarthrose. [Overview of clinical and experimental use of hyaluronic acid in gonarthrosis]. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1999; 137 (5): 393-9.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Strießnig G, Kutscha-Lissberg F, Resinger C, Vecsei V, Marlovits S.** Matrix associated chondrocyte transplantation (MACI) for the repair of cartilage defects - Subjective patient evaluation after 12 months with knee osteoarthritis outcomes scores (KOOS) (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln

**Kommentar:** Abstract, keine weitere Berücksichtigung

**Sussman MD, Ogle RC, Balian G.** Biosynthesis and processing of collagens in different cartilaginous tissues. J Orthop Res 1984; 2 (2): 134-42.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Sutton AJ, Muir KR, Mockett S, Fentem P.** A case-control study to investigate the relation between low and moderate levels of physical activity and osteoarthritis of the knee using data collected as part of the Allied Dunbar National Fitness Survey. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (8): 756-64.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Tapner EM, Hoover NW.** Late results of meniscectomy. *J Bone Joint Surg Am* 1969; 51 (3): 517-26.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Taylor J, Spencer-Jones R, White S, Roberts SNJ, Smith T, Richardson J.** Algorithms for the management of cartilage defects. 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Abstract, keine weitere Berücksichtigung

**Taylor J, Roberts S, Roberts SNJ, Rees D, Niekirk L, Menage J, Jones RSJ, Evans EH, Richardson JB.** Arthroscopy and histology as outcomes measures for the assessment of autologous chondrocyte implantation in humans (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Temenoff JS, Mikos AG.** Review: Tissue engineering for regeneration of articular cartilage. *Biomaterials* 2000; 21 (5): 431-40.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** narrativer Review

**Tognana E, Borrione A, De Luca C, Pavesio A.** Hyalograft C: hyaluronan-based scaffolds in tissue-engineered cartilage. *Cells Tissues Organs* 2007; 186 (2): 97-103.

**Kommentar:** narrativer Review, keine eigenen Daten

**Trattnig S, Pinker K, Krestan C, Plank C, Millington S, Marlovits S.** Matrix-based autologous chondrocyte implantation for cartilage repair with HyalograftC: two-year follow-up by magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2006; 57 (1): 9-15.

**Kommentar:** siehe Kurzauswertung

**Trattnig S, Ba-Ssalamah A, Pinker K, Plank C, Vecsei V, Marlovits S.** Matrix-based autologous chondrocyte implantation for cartilage repair: Noninvasive monitoring by high-resolution magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2005; 23 (7): 779-87.

**Kommentar:** siehe Kurzauswertung

**Triantafillopoulos IK, Papagelopoulos PJ, Politi PK, Nikiforidis PA.** Articular changes in experimentally induced patellar trauma. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2002; 10 (3): 144-53.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Twyman RS, Desai K, Aichroth PM.** Osteochondritis dissecans of the knee. A long-term study. *J Bone Joint Surg Br* 1991; 73 (3): 461-4.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Upmeier H, Brüggengjürgen B, Willich SN.** CLoK - Cartilage Lesions of the Knee - Evaluation of treatments and costs. Knorpelschäden des Kniegelenkes - Beurteilung von Therapiestrategien und -kosten in der medizinischen Versorgung. Berlin: Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité. 2004.

**Stellungnahme** Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité

**Kommentar:** andere Methode

**Valcourt U, Ronziere MC, Winkler P, Rosen V, Herbage D, Mallein-Gerin F.** Different effects of bone morphogenetic proteins 2, 4, 12, and 13 on the expression of cartilage and bone markers in the MC615 chondrocyte cell line. *Exp Cell Res* 1999; 251 (2): 264-74.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**van Osch GJ, van der Veen SW, Buma P, Verwoerd-Verhoef HL.** Effect of transforming growth factor-beta on proteoglycan synthesis by chondrocytes in relation to differentiation stage and the presence of pericellular matrix. *Matrix Biol* 1998; 17 (6): 413-24.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**van Osch GJ, van der Veen SW, Verwoerd-Verhoef HL.** In vitro redifferentiation of culture-expanded rabbit and human auricular chondrocytes for cartilage reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107 (2): 433-40.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant, Tierstudien / Grundlagenforschung

**van Susante JL, Buma P, Schuman L, Homminga GN, van den Berg WB, Veth RP.** Resurfacing potential of heterologous chondrocytes suspended in fibrin glue in large full-thickness defects of femoral articular cartilage: an experimental study in the goat. *Biomaterials* 1999; 20 (13): 1167-75.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Vasara A, Vuorenmaa M, Jurvelin JS, Peterson L, Lindahl A, Kiviranta I.** Arthroscopic indentation analysis and clinical follow-up 1 year after autologous chondrocyte transplantation (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Velikonja NK, Wozniak G, Malicev E, Knezevic M, Jeras M.** Protein synthesis of human articular chondrocytes cultured in vitro for autologous transplantation. *Pflugers Arch* 2001; 442 (7): r169-r170.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**von der Mark K, Kirsch T, Aigner T, Reichenberger E, Nerlich A, Weseloh G, Stöß H.** The fate of chondrocytes in osteoarthritic cartilage: regeneration, dedifferentiation, or hypertrophy? In: **Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC (Eds).** Articular cartilage and osteoarthritis. New York: Raven Press. 1992.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**von Schroeder HP, Kwan M, Amiel D, Coutts RD.** The use of polylactic acid matrix and periosteal grafts for the reconstruction of rabbit knee articular defects. *J Biomed Mater Res* 1991; 25 (3): 329-39.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Wada Y, Watanabe A, Yamashita T, Isobe T, Moriya H.** Evaluation of articular cartilage with 3D-SPGR MRI after autologous chondrocyte implantation. J Orthop Sci 2003; 8 (4): 514-7.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Wagner H.** Operative Behandlung der Osteochondrosis dissecans des Kniegelenks. Z Orthop 1964; 98: 333-5.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Wakitani S, Goto T, Young RG, Mansour JM, Goldberg VM, Caplan AI.** Repair of large full-thickness articular cartilage defects with allograft articular chondrocytes embedded in a collagen gel. Tissue Eng 1998; 4 (4): 429-44.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Wardale RJ, Duance VC.** Quantification and immunolocalisation of porcine articular and growth plate cartilage collagens. J Cell Sci 1993; 105 (Pt 4): 975-84.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Ware JE J, Sherbourne CD.** The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992; 30 (6): 473-83.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Watanabe A, Wada Y, Obata T, Sasho T, Ueda T, Tamura M, Ikehira H, Moriya H.** Time course evaluation of reparative cartilage with MR imaging after autologous chondrocyte implantation. Cell Transplant 2005; 14 (9): 695-700.

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Weise K, Fritz J, Hörnlein RS, Krackhardt T, Gaissmaier C.** Die autologe Chondrocytentransplantation. Grundlagen, aktueller Stand und Ausblick. DGU Mitteilungen und Nachrichten 1999; 29: 28-38.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Weise K, Krackhardt T, Gaissmaier C.** Die operative Behandlung von Gelenkknorpeldefekten unter besonderer Berücksichtigung der autologen Knorpelzelltransplantation: Grundlagen - Ergebnisse - Ausblick. OP-Journal 2000; 16 (2): 150-9.

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Weisser J, Rahfoth B, Timmermann A, Aigner T, Brauer R, von der Mark K.** Role of growth factors in rabbit articular cartilage repair by chondrocytes in agarose. Osteoarthritis Cartilage 2001; 9 (Suppl A): S48-S54.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Wildner M, Sangha O, Behrend C.** Wirtschaftlichkeitsuntersuchung zur autologen Chondrozytentransplantation (ACT). [Economic evaluation of autologous chondrocyte transplantation (ACT)]. Arthroscopie 2000; 13 (3): 123-31.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** andere Methode, ACI



**Willauschus W.** Kommentar zur Arbeit "Chondroneogenese durch autologe Chondrozytentransplantation (ACT)" von K.-G. Fritsch und O. Josimovic-Alasevic (letter). *Arthroskopie* 1999; 12 (6): 323-5.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Willers C, Partsalis T, Zheng M-H.** Articular cartilage repair: Procedures versus products. *Expert Review of Medical Devices* 2007; 4 (3): 373-92.

**Kommentar:** narrativer Review, keine eigenen Daten

**Wirth CJ, Rudert M.** Techniques of cartilage growth enhancement: A review of the literature. *Arthroscopy* 1996; 12 (3): 300-8.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Universitätsklinik Tübingen;

**Stellungnahme** Bundesverband Medizintechnologie (BVMed);

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen;

**Stellungnahme** PD Dr. Horstmann, Universitätsklinikum Tübingen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Wlodarski KH, Reddi AH.** Alkaline phosphatase as a marker of osteoinductive cells. *Calcif Tissue Int* 1986; 39 (6): 382-5.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Wood DJ.** Autologous chondrocyte transplantation in the treatment of articular cartilage defects of the knee. *ICRS Newsletter* 2001; (22): 25.

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln

**Kommentar:** andere Methode, ACI

**Wood DJ, Robertson WB, Salleh R, Zheng MH.** Autologous chondrocyte implantation using I/III collagen membrane: a review of 30 case studies (Abstract). 4th ICRS Symposium Transactions, Toronto, Canada, June 15-18, 2002.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** andere Methode, ACI-C

**Worster AA, Brower-Toland BD, Fortier LA, Bent SJ, Williams J, Nixon AJ.** Chondrocytic differentiation of mesenchymal stem cells sequentially exposed to transforming growth factor-beta1 in monolayer and insulin-like growth factor-I in a three-dimensional matrix. *J Orthop Res* 2001; 19 (4): 738-49.

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** Tierstudien / Grundlagenforschung

**Wu JZ, Herzog W, Hasler EM, Frei H.** Inadequate placement of osteochondral grafts may induce abnormal stress-strain distributions in articular cartilage (Abstract 0429). *ORS Annual Meeting*, San Francisco, California, February 25-28, 2001.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Wu CW, Kalunian KC.** New developments in Osteoarthritis. *Clin Geriatr Med* 2005; 21 (3): 589-601.

**Kommentar:** Epidemiologische Studie, die den Zusammenhang zwischen Arthrose und Alter darstellt.

**Yoo JU, Johnstone B.** The role of osteochondral progenitor cells in fracture repair. Clin Orthop 1998; (355 Suppl): S73-S81.

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

**Zarnett R, Salter RB.** Periosteal neochondrogenesis for biologically resurfacing joints: its cellular origin. Can J Surg 1989; 32 (3): 171-4.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant, Tierstudien / Grundlagenforschung

**Zhang H-M, Jing L.** Clinical research and application of autologous chondrocyte implantation for knee ostarthritis. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research 2007; 11 (8): 1509-11+1518.

**Kommentar:** andere Sprache: chinesisch; dem Abstract nach narrativer Review

**Zhang Z, Ye Q, Yang Z, Yin M, Bai J, Hou S, Gao C, Kuang Z, Pang X, Li H, Zheng M, Wood D.** Matrix-induced autologous chondrocyte implantation for treatment of chondral defects of knee: A preliminary report. Journal of Musculoskeletal Research 2006; 10 (2): 95-101.

**Kommentar:** Fallserie mit 3 Patienten

**Zheng MH, Willers C, Kirilak L, Yates P, Xu J, Wood D, Shimmin A.** Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI): biological and histological assessment. Tissue Eng 2007; 13 (4): 737-46.

**Kommentar:** siehe Kurzauswertung

**Zheng MH, Wood DJ.** Frontiers of tissue engineering. Today's Life Science 2000; (9/10): 40-4.

**Stellungnahme** Hersteller biologischer Arzneimittel;

**Stellungnahme** Prof. Krödel, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen;

**Stellungnahme** Dr. Brüggjenjürgen, Alpha Care;

**Stellungnahme** Prof. Froböse, Deutsche Sporthochschule Köln;

**Stellungnahme** Dr. Scheller, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin;

**Stellungnahme** Arbeitsgemeinschaft ACT und Tissue Engineering;

**Stellungnahme** Dr. Löhnert, Marienhospital Buer, Gelsenkirchen

**Kommentar:** thematisch nicht relevant

## 7.4 Anlage 4: Studienbewertungen

### 7.4.1 Literatur, die für den Entscheidungsprozess berücksichtigt wurde

1	Quelle	<b>Bartlett W, Skinner JA, Gooding CR, Carrington RW, Flanagan AM, Briggs TW, Bentley G.</b> Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study. <i>J Bone Joint Surg Br</i> 2005; 87 (5): 640-5.  <b>Peer review: Ja</b>
2	Studientyp	Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Ib: Randomisierte klinische Studien
4	Bezugsrahmen	Interessenskonflikte wurden dargelegt.
5	Indikation	Dauerhafter Knieschmerz bedingt durch osteochondrale Defekte.
6	Fragestellung Zielsetzung	Vergleich der Therapieverfahren ACI-C versus MACI® (klinisch, arthroskopisch, histologisch)
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschluss: Alter der Patienten: 15- 50 Jahre Defekt > 1 cm <sup>2</sup> , Fähigkeit eine Rehabilitation durchzuführen Ausschluss: Keine Arthrose, keine entzündliche Gelenkerkrankung Voraussetzung: Stabiles Kniegelenk und normale oder korrigierte Achse
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	107 Pat. wurden mit ACI behandelt, 16 wurden nicht randomisiert und von der Studie ausgeschlossen, so dass 91 in der Studie verblieben. Powerkalkulation nicht berichtet
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	In dieser prospektiv-randomisierten Studie vergleichen die Autoren ACI-C und MACI mit einem Kollektiv von 91 Patienten, 44 ACI-C und 47 MACI. Nachuntersuchungszeitraum 1 Jahr.

10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p>Die Behandlungsgruppen waren vergleichbar (deskriptiv)  54 Männer, 37 Frauen (keine Angabe zur Verteilung in den beiden Behandlungsarmen), Durchschnittsalter ACI-C: 33,7 J. (Spanne 15-49) und 33,4 (17-47). Mittlere bisherige Dauer der Symptome: ACI-C 118,5 Monate (12-360), MACI 87,9 (9-356). Cincinnati Knee Score (mean): ACI-C 41,0 (10-66), MACI 44,5 (10-74). Stanmore Functional Rating (mean): ACI-C 3,0, MACI 2,7. VAS: ACI-C 6,0, MACI 6,0. (VAS-Ausgangswerte aufgrund Rückfrage bei Autor auf 6,0 korrigiert)  Vgl. Tabellen Seite 641 I und II</p> <p><b>Table I.</b> Anatomical site of chondral lesions, including multiple defects, found in 91 patients, by number and <i>percentage</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Anatomical site</th> <th>ACI-C</th> <th>MACI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Medial femoral condyle</td> <td>25 (42.4)</td> <td>25 (47.2)</td> </tr> <tr> <td>Lateral femoral condyle</td> <td>5 (8.5)</td> <td>6 (11.3)</td> </tr> <tr> <td>Patella</td> <td>20 (33.9)</td> <td>16 (30.2)</td> </tr> <tr> <td>Trochlea</td> <td>9 (15.2)</td> <td>6 (11.3)</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>59 (100.0)</td> <td>53 (100.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Table II.</b> Aetiology of the lesions, by number and <i>percentage</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Aetiology</th> <th>ACI-C</th> <th>MACI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Trauma</td> <td>18 (40.9)</td> <td>21 (44.7)</td> </tr> <tr> <td>Chondromalacia patellae</td> <td>7 (15.9)</td> <td>9 (19.1)</td> </tr> <tr> <td>Osteochondritis dissecans</td> <td>8 (18.2)</td> <td>6 (12.8)</td> </tr> <tr> <td>Failed ACI</td> <td>3 (6.8)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Failed matrix support prosthesis</td> <td>3 (6.8)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Failed mosaicplasty</td> <td>3 (6.8)</td> <td>2 (4.3)</td> </tr> <tr> <td>Uncertain</td> <td>2 (4.6)</td> <td>9 (19.1)</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>44 (100)</td> <td>47 (100)</td> </tr> </tbody> </table>	Anatomical site	ACI-C	MACI	Medial femoral condyle	25 (42.4)	25 (47.2)	Lateral femoral condyle	5 (8.5)	6 (11.3)	Patella	20 (33.9)	16 (30.2)	Trochlea	9 (15.2)	6 (11.3)	Total	59 (100.0)	53 (100.0)	Aetiology	ACI-C	MACI	Trauma	18 (40.9)	21 (44.7)	Chondromalacia patellae	7 (15.9)	9 (19.1)	Osteochondritis dissecans	8 (18.2)	6 (12.8)	Failed ACI	3 (6.8)	0 (0)	Failed matrix support prosthesis	3 (6.8)	0 (0)	Failed mosaicplasty	3 (6.8)	2 (4.3)	Uncertain	2 (4.6)	9 (19.1)	Total	44 (100)	47 (100)
		Anatomical site	ACI-C	MACI																																											
Medial femoral condyle	25 (42.4)	25 (47.2)																																													
Lateral femoral condyle	5 (8.5)	6 (11.3)																																													
Patella	20 (33.9)	16 (30.2)																																													
Trochlea	9 (15.2)	6 (11.3)																																													
Total	59 (100.0)	53 (100.0)																																													
Aetiology	ACI-C	MACI																																													
Trauma	18 (40.9)	21 (44.7)																																													
Chondromalacia patellae	7 (15.9)	9 (19.1)																																													
Osteochondritis dissecans	8 (18.2)	6 (12.8)																																													
Failed ACI	3 (6.8)	0 (0)																																													
Failed matrix support prosthesis	3 (6.8)	0 (0)																																													
Failed mosaicplasty	3 (6.8)	2 (4.3)																																													
Uncertain	2 (4.6)	9 (19.1)																																													
Total	44 (100)	47 (100)																																													
Intervention																																															
11	Prüfintervention	matrixassoziierte ACI (MACI)																																													
12	Vergleichsintervention	ACI-C																																													
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt																																													
14	Studiendesign	Parallel																																													
15	Zahl der Zentren	1 Zentrum																																													
16	Randomisierung	Beschrieben (versiegelter Briefumschlag)/Blockrandomisierung																																													
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	keine Angaben																																													
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung																																													
19	Beobachtungsdauer	1 Jahr																																													

20	<b>Erhebung der primären Zielkriterien</b>	Keine explizite Unterscheidung zwischen primären und sekundären Zielkriterien; erhoben wurden Cincinnati Knee Score, Stanmore functional rating score, VAS-Score sowie Auswertung arthroskopisch gewonnener Biopsien nach ICRS-Grad.																																													
21	<b>Erhebung der sekundären Zielkriterien</b>	siehe oben (20)																																													
22	<b>Ergebnisse</b>	<p>Der mittlere modifizierte Cincinnati-Score war 1 Jahr nach der Operation im Vergleich zu präoperativ in beiden Gruppen verbessert (ACI-C: 41.4 auf 59.0, <math>p=0,01</math>, MACI: 44,5 auf 64,1, <math>p=0,002</math>) ohne das bezüglich der Größe des Score-Anstieges ein signifikanter Unterschied zwischen ACI-C und MACI feststellbar war.</p> <p>Der mittlere VAS-Wert war nach der Operation im Vergleich zu präoperativ in beiden Gruppen verringert (ACI-C: 6.0 auf 4.3, <math>p=0.001</math>; MACI: 6.0 auf 4.3, <math>p=0.003</math>), ohne dass signifikanter Unterschied zwischen ACI-C und MACI feststellbar war.</p> <p>Stanmore funktional rating score war postoperativ im Vergleich zu präoperativ in beiden Gruppen verringert (ACI-C:3.0 auf 2.2, <math>p=0.02</math>, MACI: 2.7 auf 2.1, <math>p=0.02</math>) was eine Verbesserung darstellt. Ein signifikanter Unterschied zwischen ACI-C und MACI war nicht feststellbar.</p> <p>Vgl. Tabellen S. 643:  <b>Table III.</b> Clinical outcomes one year after both ACI-C and MACI, by number and <i>percentage</i></p> <table border="1" data-bbox="598 1097 1340 1310"> <thead> <tr> <th><b>Modified Cincinnati knee score</b></th> <th><b>ACI-C (n = 44)</b></th> <th><b>MACI (n = 47)</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Excellent (&gt; 80)</td> <td>10 (22.7)</td> <td>15 (31.9)</td> </tr> <tr> <td>Good (55 to 79)</td> <td>16 (36.4)</td> <td>19 (40.4)</td> </tr> <tr> <td>Fair (30 to 54)</td> <td>10 (22.7)</td> <td>7 (14.9)</td> </tr> <tr> <td>Poor (&lt; 30)</td> <td>8 (18.2)</td> <td>6 (12.8)</td> </tr> <tr> <td>Mean score</td> <td>59.0</td> <td>64.1</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Table V.</b> ICRS grade<sup>20</sup> of cartilage repair one year after ACI-C and MACI, by number and <i>percentage</i></p> <table border="1" data-bbox="630 1433 1252 1612"> <thead> <tr> <th><b>ICRS* grade</b></th> <th><b>ACI-C</b></th> <th><b>MACI</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 (excellent)</td> <td>4 (16.7)</td> <td>4 (22.2)</td> </tr> <tr> <td>2 (good)</td> <td>15 (62.5)</td> <td>8 (44.4)</td> </tr> <tr> <td>3 (fair)</td> <td>5 (20.8)</td> <td>5 (27.8)</td> </tr> <tr> <td>4 (poor)</td> <td>0</td> <td>1 (5.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* ICRS, International Cartilage Repair Society</p> <p><b>Table VI.</b> Graft histology one year after ACI-C and MACI as number and <i>percentage</i></p> <table border="1" data-bbox="622 1803 1268 1937"> <thead> <tr> <th><b>Type of articular cartilage</b></th> <th><b>ACI-C</b></th> <th><b>MACI</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hyaline-like</td> <td>4 (28.6)</td> <td>3 (27.3)</td> </tr> <tr> <td>Mixed hyaline/fibrocartilage</td> <td>2 (14.3)</td> <td>1 (9.1)</td> </tr> <tr> <td>Fibrocartilage</td> <td>8 (57.1)</td> <td>7 (63.6)</td> </tr> </tbody> </table>	<b>Modified Cincinnati knee score</b>	<b>ACI-C (n = 44)</b>	<b>MACI (n = 47)</b>	Excellent (> 80)	10 (22.7)	15 (31.9)	Good (55 to 79)	16 (36.4)	19 (40.4)	Fair (30 to 54)	10 (22.7)	7 (14.9)	Poor (< 30)	8 (18.2)	6 (12.8)	Mean score	59.0	64.1	<b>ICRS* grade</b>	<b>ACI-C</b>	<b>MACI</b>	1 (excellent)	4 (16.7)	4 (22.2)	2 (good)	15 (62.5)	8 (44.4)	3 (fair)	5 (20.8)	5 (27.8)	4 (poor)	0	1 (5.6)	<b>Type of articular cartilage</b>	<b>ACI-C</b>	<b>MACI</b>	Hyaline-like	4 (28.6)	3 (27.3)	Mixed hyaline/fibrocartilage	2 (14.3)	1 (9.1)	Fibrocartilage	8 (57.1)	7 (63.6)
<b>Modified Cincinnati knee score</b>	<b>ACI-C (n = 44)</b>	<b>MACI (n = 47)</b>																																													
Excellent (> 80)	10 (22.7)	15 (31.9)																																													
Good (55 to 79)	16 (36.4)	19 (40.4)																																													
Fair (30 to 54)	10 (22.7)	7 (14.9)																																													
Poor (< 30)	8 (18.2)	6 (12.8)																																													
Mean score	59.0	64.1																																													
<b>ICRS* grade</b>	<b>ACI-C</b>	<b>MACI</b>																																													
1 (excellent)	4 (16.7)	4 (22.2)																																													
2 (good)	15 (62.5)	8 (44.4)																																													
3 (fair)	5 (20.8)	5 (27.8)																																													
4 (poor)	0	1 (5.6)																																													
<b>Type of articular cartilage</b>	<b>ACI-C</b>	<b>MACI</b>																																													
Hyaline-like	4 (28.6)	3 (27.3)																																													
Mixed hyaline/fibrocartilage	2 (14.3)	1 (9.1)																																													
Fibrocartilage	8 (57.1)	7 (63.6)																																													

23	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	Transplantat Hypertrophie in der ACT-C Gruppe 3 Fälle 3 Hypertrophien in MACI-Gruppe, arthroskopisch therapiert. 2 Transplantatversagen in MACI-Gruppe
24	<b>Fazit der Autoren</b>	Die klinischen und arthroskopischen Ergebnisse der MACI sind mit denen der ACI-C vergleichbar. MACI ist technisch attraktiv. Weitere Langzeitstudien werden vor Ausbreitung der Technik gefordert.
25	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Es handelt es sich um eine sorgfältig durchgeführte und berichtete randomisierte Studie, die die beiden Knorpelverfahren ACI und matrixassoziierte ACI vergleicht. Das Fazit der Autoren ist hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Ergebnisse der beiden Behandlungsgruppen nachvollziehbar.</p> <p>Stärken der Studie sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- direkter Vergleich MACI/ACI</li> <li>- vollständiges Follow-up</li> </ul> <p>Schwächen der Studie sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kurzer Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr</li> <li>- kleine Schwächen in der statistischen Auswertung (z.B. in der deskriptiven Darstellung der Patientencharakteristika)</li> <li>- eine Fallzahlberechnung wird nicht berichtet, ein primärer Endpunkt ist nicht explizit definiert</li> <li>- es ist unklar, ob die Erhebung des (funktionellen) Cincinnati Scores verblindet erfolgte.</li> </ul> <p>Die Themengruppe bezieht die Subgruppenanalyse (Tabelle IV der Publikation) nicht in die Bewertung mit ein, weil sie im Kontext der Gesamtbetrachtung das Ergebnis der Studie nicht beeinflusst.</p> <p>Die Studie ist auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar.</p> <p>Die Studie spielt eine Rolle bei der Beantwortung der Fragestellung.</p>

1	Quelle	Behrens P, Bitter T, Kurz B, Russlies M. Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI)--5-year follow-up. Knee 2006; 13 (3): 194-202.  Peer review: Ja
1a	Hersteller	Verigen, Chondro-Gide®
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Klinische Wirksamkeit der MACT Über Interessenkonflikt (Verigen) keine Info
5	Indikation	Lokalisierte Grad III/IV Knorpeldefekte am Kniegelenk
6	Fragestellung Zielsetzung	Klinische und subjektive Veränderung zum präoperativen Status
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Patienten 18-60J mit lokalisierten Knorpelschäden Ausschluss von entzündlicher Arthritis, Menishektomie, Bandinstabilität, inoperable Varus- oder Valgusabweichung, Übergewicht, Patelladysplasie
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	38 Patienten, 25 mit Follow-Up >2 Jahre, 11 mit Follow-Up von 60 Monaten
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	38 Patienten wurden behandelt, es gibt von 34 Patienten eine Datenauswertung.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt
Intervention		
11	Prüfintervention	matrixassoziierte ACI
12	Vergleichsintervention	Entfällt
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt
14	Studiendesign	Einarmsige prospektive klinische Vorher- Nachher Studie, Fallserie
15	Zahl der Zentren	Ein Zentrum
16	Randomisierung	Entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Entfällt
19	Beobachtungsdauer	Präoperativ bis max. 60 Monate

<b>20</b>	<b>Erhebung der primären Zielkriterien</b>	Prospektive klinische Ergebnisse in verschiedenen klinischen Scores (ICRS [objektiver Teil], Tegner-Lysholm, Lysholm-Gilquist, Meyer)
<b>21</b>	<b>Erhebung der sekundären Zielkriterien</b>	Keine
<b>22</b>	<b>Ergebnisse</b>	8 von 11 Patienten bewerten bei einem Follow-Up von 5 Jahren ihre Kniefunktion besser als vor der OP, 3 von 4 Scores zeigen einen signifikanten Anstieg im Vergleich Präoperativ zu Postoperativ. 1 Score (Tegner-Lysholm) zeigt keine signifikanten Ergebnisse.
<b>23</b>	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	Keine Angabe
<b>24</b>	<b>Fazit der Autoren</b>	Signifikante Verbesserung von drei der vier Scores mit 5 Jahren Follow-Up lassen vermuten, dass die MACT eine geeignete aber kostenintensive Alternative bei der Behandlung von lokalisierten Knorpelschäden darstellt.
<b>25</b>	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Es handelt sich um eine prospektive Fallserie mit 38 Patienten, in der die matrixassoziierte ACI für die Behandlung von Knorpeldefekten am Knie untersucht wurde.</p> <p>Die Stärke der Studie ist die Dauer der Beobachtungszeit.</p> <p>Die Schwächen der Studie sind fehlende Angaben über Komplikationen, die Defektlokalisationen sind ungleich verteilt. Die Fallzahl ist klein, keine Erläuterung von Drop-outs. Inkonsistente Ergebnisdarstellung; beim ICRS-Score wurde nur der objektive Score-Teil („Knee-Evaluation-Part“) verwendet, der subjektiver Teil fehlt.</p> <p>Begriff der „inoperablen Varus- oder Valgusabweichung“ wurde als Ausschlusskriterium nicht definiert.</p> <p>Diese Machbarkeitsstudie ist wegen methodischer Schwächen nur eingeschränkt verwertbar.</p>



1	Quelle	<p>Clar C, Cummins E, McIntyre L, Thomas S, Lamb J, Bain L, Jobanputra P, Waugh N. Clinical and cost-effectiveness of autologous chondrocyte implantation for cartilage defects in knee joints: systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 2005; 9 (47): 1-82.</p> <p>Peer review: Ja</p>
2	Dokumenttyp	HTA-Bericht
3	Bezugrahmen	<p>HTA-Bericht im Rahmen des „NHS R&amp;D Health Technology Assessment (HTA) Programme“</p> <p>Keine Interessenkonflikte der Autoren gemäß Deklaration</p>
4	Erkrankung / Indikation	Knorpeldefekte der Kniegelenke
5	Fragestellung / Technologie	<p>Untersuchung zur Evidenz der klinischen und Kosten-Wirkung der Autologen Chondrozyten Transplantation.</p> <p>Diese Untersuchung baut auf einem früheren Bericht des NICE (Technology appraisal guidance No. 16) aus dem Jahre 2000 auf und soll die derzeitige Evidenz untersuchen.</p>
5a	Evidenzstufe	<p>I a Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b (Randomisierte klinische Studien)</p> <p>II a Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe II b (Prospektive vergleichende Kohortenstudien)</p>
6	Methodik	<p>Systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken; Recherchezeiträume waren abhängig vom Suchgegenstand (z. B. ACI ab 2000, andere Behandlungsverfahren und ökonomische Studien ab 1996) und endeten maximal im Juni 2004.</p> <p>Ausgeschlossene Studien werden dokumentiert (teilweise mit Ausschlussgründen)</p> <p>Einschlusskriterien für die Studien werden näher beschrieben (prospektive kontrollierte Studien und unkontrollierte Studien mit mindestens 2 Jahren Nachbeobachtung)</p> <p>Die identifizierten randomisierten kontrollierten Studien werden im Text systematisch und detailliert beschrieben und im Anhang zusätzlich tabellarisch dargestellt.</p> <p>Die Langzeitergebnisse der Fallserien werden im Text verfahrensbezogen (ACI, natürlicher Verlauf, Mikrofracture und Mosaikplastik) dargestellt.</p>
7	Ergebnisse	<p>Insgesamt wurden 5 RCT's identifiziert, von denen einer nicht herangezogen wurde, da darin zwei Formen der ACI miteinander verglichen wurden. Unter den verbleibenden 4 Studien befand sich eine, in der die matrixassoziierte ACI untersucht wurde (Basad 2004).</p> <p>Die Studie von Basad wird dahingehend bewertet, dass sie die Machbarkeit der matrixassoziierten ACI zeige, derzeit aber noch zu wenig Langzeitergebnisse vorliegen.</p> <p>Unter den eingeschlossenen Fallserien befanden sich keine, die die matrixassoziierte ACI zum Gegenstand hatte.</p>

<b>8</b>	<b>Ökonomische Evaluation</b>	Wurde durchgeführt, ist aber für die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der matrixassoziierten ACI nicht relevant.
<b>8.1</b>	<b>Methodik der ökonomischen Evaluation</b>	Siehe 8
<b>8.2</b>	<b>Ergebnisse der ökonomischen Evaluation</b>	Siehe 8
<b>9</b>	<b>Fazit der Autoren</b>	<p>In den Schlussfolgerungen kommen die Autoren zu dem Fazit, dass derzeit die Evidenz für eine Kosteneffektivität der ACI gegenüber anderen Verfahren insuffizient ist und es noch längerer Nachbeobachtungszeiten bedürfe. Modellanalysen, die der ACI auf der Basis von Annahmen einen möglichen Vorteil im Langzeitverlauf zusprechen seien daher mit Vorsicht zu bewerten. Spezifische Aussagen zur matrixassoziierten ACI in den Schlussfolgerungen finden sich nicht.</p> <p>In der Zusammenfassung des Benefits werden zur matrixassoziierten ACI die Ergebnisse aus 7. übernommen.</p>
<b>10</b>	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Qualitativ hochwertiger HTA-Bericht des NHS R&amp;D HTA Programms in dem die „clinical and cost-effectiveness“ der Autologen Chondrozyten Implantation bei Knorpelschäden am Knie untersucht wird. Er ist als Update eines Berichtes von NICE aus dem Jahre 2000 anzusehen. Eine spezifische Betrachtung der matrixassoziierten ACI auf Ebene der Schlussfolgerungen erfolgt nicht. Im Bericht ist lediglich eine einzige Studie (RCT von Basad et al. 2004) zur matrixassoziierten ACI berücksichtigt worden, zu der es auch eine Einzelauswertung des G-BA gibt. Aus Sicht der Autoren des HTA belegt die Studie von Basad et al. die Machbarkeit der matrixassoziierten ACI. Zu einer weitergehenden Beurteilung seien jedoch längere Nachbeobachtungszeiten erforderlich.</p> <p>Der HTA-Bericht ist von methodisch guter Qualität (gute Beschreibung der Methodik und der identifizierten RCT's)</p> <p>Der HTA-Bericht ist nicht auf eine getrennte Beurteilung von ACI und matrixassoziiertes ACI hin angelegt gewesen, was als nachteilig in Bezug auf den möglichen spezifischen Erkenntnisgewinn zur matrixassoziierten ACI anzusehen ist.</p> <p>Die Übertragbarkeit des HTA-Kapitels zur klinischen Bewertung auf die deutsche Versorgungssituation ist gegeben, da als einzige Arbeit zu matrixassoziiertes ACI (Basad 2004) eine Studie aus Deutschland betrachtet wurde.</p> <p>Der HTA-Bericht hat eine Rolle bei der Beantwortung der Fragestellung.</p>

1	Quelle	<b>D'Anchise R, Manta N, Prospero E, Bevilacqua C, Gigante A.</b> Autologous implantation of chondrocytes on a solid collagen scaffold: Clinical and histological outcomes after two years of follow-up. Journal of Orthopaedics and Traumatology 2005; 6 (1): 36-43.  <b>Peer review: Ja</b>																																						
2	Studientyp	Fallserie																																						
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien																																						
4	Bezugsrahmen	Keine Konflikte																																						
5	Indikation	Vgl. Tabelle I, Seite 38  <b>Table 1</b> Characteristics of 36 knees with chondral defects treated with matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI)  <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Aetiology of defect</b></td> </tr> <tr> <td>Trauma</td> <td>20 (55.6)</td> </tr> <tr> <td>Osteochondritis dissecans</td> <td>6 (16.6)</td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>10 (27.8)</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Anatomical sites<sup>a</sup></b></td> </tr> <tr> <td>Medial femoral condyle</td> <td>19 (44.2)</td> </tr> <tr> <td>Lateral femoral condyle</td> <td>7 (16.3)</td> </tr> <tr> <td>Trochlea</td> <td>6 (13.9)</td> </tr> <tr> <td>Patella</td> <td>9 (20.9)</td> </tr> <tr> <td>Medial tibial plateau</td> <td>2 (4.7)</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Related pathologies</b></td> </tr> <tr> <td>Patellar instability</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Patellar dislocation</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>ACL lesion</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>ACL lesion and tibia vara</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>LM lesion</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>LM and MM and tibiavara</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>17 (47.2)</td> </tr> </tbody> </table>		n (%)	<b>Aetiology of defect</b>		Trauma	20 (55.6)	Osteochondritis dissecans	6 (16.6)	Other	10 (27.8)	<b>Anatomical sites<sup>a</sup></b>		Medial femoral condyle	19 (44.2)	Lateral femoral condyle	7 (16.3)	Trochlea	6 (13.9)	Patella	9 (20.9)	Medial tibial plateau	2 (4.7)	<b>Related pathologies</b>		Patellar instability	4	Patellar dislocation	1	ACL lesion	7	ACL lesion and tibia vara	1	LM lesion	3	LM and MM and tibiavara	1	Total	17 (47.2)
	n (%)																																							
<b>Aetiology of defect</b>																																								
Trauma	20 (55.6)																																							
Osteochondritis dissecans	6 (16.6)																																							
Other	10 (27.8)																																							
<b>Anatomical sites<sup>a</sup></b>																																								
Medial femoral condyle	19 (44.2)																																							
Lateral femoral condyle	7 (16.3)																																							
Trochlea	6 (13.9)																																							
Patella	9 (20.9)																																							
Medial tibial plateau	2 (4.7)																																							
<b>Related pathologies</b>																																								
Patellar instability	4																																							
Patellar dislocation	1																																							
ACL lesion	7																																							
ACL lesion and tibia vara	1																																							
LM lesion	3																																							
LM and MM and tibiavara	1																																							
Total	17 (47.2)																																							
6	Fragestellung Zielsetzung	Überprüfung der Wirksamkeit von matrixassoziierter ACI																																						
<b>Population</b>																																								
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	56 Patienten Einschluss- und Ausschlusskriterien gemäß der „ICRS-Guidelines“																																						
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	56 Patienten																																						
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Von 56 Patienten wurden 35 Patienten (36 Knie) eingeschlossen 19 Patienten unter 6 Monaten Follow-Up wurden nicht berücksichtigt, 2 Patienten sind nicht zur Nachuntersuchung erschienen, also drop out																																						
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt																																						
<b>Intervention</b>																																								
11	Prüfintervention	matrixassozierte ACI																																						
12	Vergleichsintervention	Entfällt																																						

13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt																																																																																																																																		
14	Studiendesign	Fallserie																																																																																																																																		
15	Zahl der Zentren	1 Zentrum																																																																																																																																		
16	Randomisierung	Keine																																																																																																																																		
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt																																																																																																																																		
18	Verblindung der Behandlung	Entfällt																																																																																																																																		
19	Beobachtungsdauer	Siehe weiter unten, Feld 22 „Ergebnisse“																																																																																																																																		
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Scores VAS, IKDC, 3 Biopsien Lysholm																																																																																																																																		
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Histologie																																																																																																																																		
22	Ergebnisse	<p>mittleres Follow-Up 22 Monate (6-39)  Defektgröße im Mittel 4 cm<sup>2</sup>  Histologische Ergebnisse wurden bei drei Patienten berichtet.  Vgl. Tabellen II und III:</p> <p><b>Table 2</b> Subjective evaluation of clinical outcome in 35 patients (36 knees) treated by MACI</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Baseline</th> <th colspan="5">Follow up period, months</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>12</th> <th>24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients assessed, n</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>34</td> <td>29</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Knees assessed, n</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>35</td> <td>30</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Pain score (VAS)<sup>a</sup></td> <td>5.52 (1.53)</td> <td>2.80 (1.49)*</td> <td>0.68 (0.72)</td> <td>1.00 (1.52)</td> <td>0.44 (0.79)</td> <td>0.20 (0.40)</td> </tr> <tr> <td>Well-being score<sup>b</sup></td> <td>2.21 (0.43)</td> <td>1.92 (0.26)</td> <td>1.30 (0.43)<sup>‡</sup></td> <td>1.32 (0.40)</td> <td>1.09 (0.30)</td> <td>1.00 (0.22)</td> </tr> <tr> <td>Functional state score<sup>b</sup></td> <td>2.56 (0.50)</td> <td>NP</td> <td>1.25 (0.40)<sup>§</sup></td> <td>1.12 (0.30)</td> <td>1.06 (0.26)</td> <td>1.00 (0.19)</td> </tr> <tr> <td>Symptoms in activity</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Pain at beginning</td> <td>3.04 (0.66)</td> <td>NP</td> <td>1.66 (0.42)</td> <td>1.64 (0.63)</td> <td>1.47 (0.46)</td> <td>1.15 (0.31)</td> </tr> <tr> <td>  Swelling</td> <td>2.97 (0.75)</td> <td>NP</td> <td>1.35 (0.40)</td> <td>1.13 (0.30)</td> <td>1.04 (0.23)</td> <td>1.00 (0.22)</td> </tr> <tr> <td>  Blocks</td> <td>2.50 (0.84)</td> <td>NP</td> <td>1.03 (0.23)</td> <td>1.05 (0.49)</td> <td>1.00 (0.23)</td> <td>1.00 (0.23)</td> </tr> <tr> <td>  Pain during activity</td> <td>3.21 (0.55)</td> <td>NP</td> <td>1.62 (0.53)</td> <td>1.17 (0.30)</td> <td>1.48 (0.51)</td> <td>1.16 (0.33)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Student's test for correlated data, <math>t=11.37</math>; <math>p=1.4 \times 10^{-12}</math>; <sup>‡</sup> Wilcoxon's test for not correlated parameters, <math>z=4.007</math>; <math>p=2.9 \times 10^{-5}</math>; Wilcoxon's test for not correlated parameters <math>z</math> score <math>z=4.573</math>; <math>p=4.1 \times 10^{-6}</math>; <sup>b</sup> Values are median (interquartile range); NP, not performed  <sup>a</sup> Values are mean (SD)</p> <p><b>Table 3</b> Objective evaluation of clinical outcome for 36 knees (35 patients) treated by MACI. Values are median (interquartile range)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Baseline</th> <th colspan="3">Follow-up period, months</th> </tr> <tr> <th>6</th> <th>12</th> <th>24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Knees assessed, n</td> <td>36</td> <td>34</td> <td>29</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>IKDC score</td> <td>3.31 (0.45)</td> <td>1.53 (0.59)*</td> <td>1.52 (0.52)</td> <td>1.13 (0.31)</td> </tr> <tr> <td>Effusion/compartments findings</td> <td>2.30 (0.50)</td> <td>1.25 (0.34)</td> <td>1.15 (0.33)</td> <td>1.04 (0.25)</td> </tr> <tr> <td>Passive motion deficit</td> <td>1.06 (0.27)</td> <td>1.03 (0.22)</td> <td>1.00 (0.22)</td> <td>1.00 (0.21)</td> </tr> <tr> <td>Ligament examinations</td> <td>1.17 (0.33)</td> <td>1.05 (0.25)</td> <td>1.07 (0.26)</td> <td>1.06 (0.25)</td> </tr> <tr> <td>Functional test</td> <td>3.20 (0.43)</td> <td>1.10 (0.41)</td> <td>1.27 (0.36)</td> <td>1.00 (0.22)</td> </tr> <tr> <td>Lysholm score</td> <td>70.94 (0.66)</td> <td>94.03 (0.55)<sup>‡</sup></td> <td>95.17 (0.51)</td> <td>99.54 (0.97)</td> </tr> <tr> <td>Tegner score</td> <td>2.78 (1.71)</td> <td>NP</td> <td>4.28 (0.61)</td> <td>4.61 (0.52)</td> </tr> </tbody> </table> <p>NP, not performance  *Wilcoxon's test for not correlated parameters <math>z</math> score <math>z=4.167</math>; <math>p=1.5 \times 10^{-5}</math>; <sup>‡</sup>Wilcoxon's test for not correlated parameters <math>z</math> score <math>z=3.621</math>; <math>p=0.0001</math></p>		Baseline	Follow up period, months					1	3	6	12	24	Patients assessed, n	35	35	35	34	29	13	Knees assessed, n	36	36	36	35	30	14	Pain score (VAS) <sup>a</sup>	5.52 (1.53)	2.80 (1.49)*	0.68 (0.72)	1.00 (1.52)	0.44 (0.79)	0.20 (0.40)	Well-being score <sup>b</sup>	2.21 (0.43)	1.92 (0.26)	1.30 (0.43) <sup>‡</sup>	1.32 (0.40)	1.09 (0.30)	1.00 (0.22)	Functional state score <sup>b</sup>	2.56 (0.50)	NP	1.25 (0.40) <sup>§</sup>	1.12 (0.30)	1.06 (0.26)	1.00 (0.19)	Symptoms in activity							Pain at beginning	3.04 (0.66)	NP	1.66 (0.42)	1.64 (0.63)	1.47 (0.46)	1.15 (0.31)	Swelling	2.97 (0.75)	NP	1.35 (0.40)	1.13 (0.30)	1.04 (0.23)	1.00 (0.22)	Blocks	2.50 (0.84)	NP	1.03 (0.23)	1.05 (0.49)	1.00 (0.23)	1.00 (0.23)	Pain during activity	3.21 (0.55)	NP	1.62 (0.53)	1.17 (0.30)	1.48 (0.51)	1.16 (0.33)		Baseline	Follow-up period, months			6	12	24	Knees assessed, n	36	34	29	13	IKDC score	3.31 (0.45)	1.53 (0.59)*	1.52 (0.52)	1.13 (0.31)	Effusion/compartments findings	2.30 (0.50)	1.25 (0.34)	1.15 (0.33)	1.04 (0.25)	Passive motion deficit	1.06 (0.27)	1.03 (0.22)	1.00 (0.22)	1.00 (0.21)	Ligament examinations	1.17 (0.33)	1.05 (0.25)	1.07 (0.26)	1.06 (0.25)	Functional test	3.20 (0.43)	1.10 (0.41)	1.27 (0.36)	1.00 (0.22)	Lysholm score	70.94 (0.66)	94.03 (0.55) <sup>‡</sup>	95.17 (0.51)	99.54 (0.97)	Tegner score	2.78 (1.71)	NP	4.28 (0.61)	4.61 (0.52)
	Baseline	Follow up period, months																																																																																																																																		
		1	3	6	12	24																																																																																																																														
Patients assessed, n	35	35	35	34	29	13																																																																																																																														
Knees assessed, n	36	36	36	35	30	14																																																																																																																														
Pain score (VAS) <sup>a</sup>	5.52 (1.53)	2.80 (1.49)*	0.68 (0.72)	1.00 (1.52)	0.44 (0.79)	0.20 (0.40)																																																																																																																														
Well-being score <sup>b</sup>	2.21 (0.43)	1.92 (0.26)	1.30 (0.43) <sup>‡</sup>	1.32 (0.40)	1.09 (0.30)	1.00 (0.22)																																																																																																																														
Functional state score <sup>b</sup>	2.56 (0.50)	NP	1.25 (0.40) <sup>§</sup>	1.12 (0.30)	1.06 (0.26)	1.00 (0.19)																																																																																																																														
Symptoms in activity																																																																																																																																				
Pain at beginning	3.04 (0.66)	NP	1.66 (0.42)	1.64 (0.63)	1.47 (0.46)	1.15 (0.31)																																																																																																																														
Swelling	2.97 (0.75)	NP	1.35 (0.40)	1.13 (0.30)	1.04 (0.23)	1.00 (0.22)																																																																																																																														
Blocks	2.50 (0.84)	NP	1.03 (0.23)	1.05 (0.49)	1.00 (0.23)	1.00 (0.23)																																																																																																																														
Pain during activity	3.21 (0.55)	NP	1.62 (0.53)	1.17 (0.30)	1.48 (0.51)	1.16 (0.33)																																																																																																																														
	Baseline	Follow-up period, months																																																																																																																																		
		6	12	24																																																																																																																																
Knees assessed, n	36	34	29	13																																																																																																																																
IKDC score	3.31 (0.45)	1.53 (0.59)*	1.52 (0.52)	1.13 (0.31)																																																																																																																																
Effusion/compartments findings	2.30 (0.50)	1.25 (0.34)	1.15 (0.33)	1.04 (0.25)																																																																																																																																
Passive motion deficit	1.06 (0.27)	1.03 (0.22)	1.00 (0.22)	1.00 (0.21)																																																																																																																																
Ligament examinations	1.17 (0.33)	1.05 (0.25)	1.07 (0.26)	1.06 (0.25)																																																																																																																																
Functional test	3.20 (0.43)	1.10 (0.41)	1.27 (0.36)	1.00 (0.22)																																																																																																																																
Lysholm score	70.94 (0.66)	94.03 (0.55) <sup>‡</sup>	95.17 (0.51)	99.54 (0.97)																																																																																																																																
Tegner score	2.78 (1.71)	NP	4.28 (0.61)	4.61 (0.52)																																																																																																																																
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Keine																																																																																																																																		

<b>24</b>	<b>Fazit der Autoren</b>	Klinisches Outcome und histologische Evaluationen scheinen zu zeigen, dass matrixassoziierte ACI in der Lage ist, Schmerzen zu lindern und die Funktionalität des Knies wieder herzustellen. Diese Behandlung scheint in der Lage zu sein, hyalinen Knorpel zu regenerieren.
<b>25</b>	<b>Abschließende Bewertung</b>	Es handelt sich um eine Fallserie, die über Ergebnisse bei matrixassoziiertes ACI bei einem mittleren Follow-Up von 22 Monaten (6-39 Monate) berichtet. Die gängigen Scores werden berücksichtigt. Es handelt sich um eine Machbarkeitsstudie. Die statistische Analyse ist nicht transparent dargelegt. Die Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgung ist gegeben, die Studie spielt bei der Beantwortung der Fragestellung eine Rolle.

1	Quelle	<b>Gobbi A, Kon E, Berruto M, Francisco R, Filardo G, Marcacci M. Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with Hyalograaft-C: a clinical, arthroscopic, and histologic review. Am J Sports Med. 2006 Nov;34(11):1763-73.</b>  <b>Peer review: Ja</b>
1a	Hersteller	Hyalograaft-C von Fidia Advanced Biopolymers, Abano Terme, Italien
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Orthopaedic Artrosopic Surgery International, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, beide Mailand und Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna Kein Hinweis auf Interessenkonflikte
5	Indikation	Patellofemorale chondrale Defekte
6	Fragestellung Zielsetzung	Eignen sich hyaluron-basierte Gerüste, die mit autologen Chondrozyten bewachsen sind, für die Behandlung von geschädigten Gelenkflächen des patellofemorale Gelenks?
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ausschlusskriterien: Alter kleiner 15 Jahre und größer 55 Jahre, patellofemorale oder tibiofemorale Gelenkabweichungen größer 10 Grad, diffuse Arthritis, kissing lesions (bipolare Läsionen), allgemeine medizinische Erkrankungen wie z. B. Diabetes, Rheumatoide Arthritis  Patientenmerkmale: Fokale patellofemorale Grad III und IV Läsionen nach ICRS, 21 Männer, 11 Frauen; mittleres Alter 30,5 Jahre 16 Pat. nach Trauma 3 Pat. mit Osteochondrosis dissecans 13 Pat. mit degenerativer Gelenkerkrankung 19 Pat. waren voroperiert Bei 8 Pat. wurde im Zshg. mit der matrixassoziierten ACI gelenkkorrigierende Eingriffe vorgenommen Durchschnittliche Größe der Läsion 4,7 cm <sup>2</sup> Lokalisation der Läsionen: Patella 22; Trochlea 10, davon 25 mit dem ICRS Grad IV, 4 mit Grad III, 3 Läsionen sekundär zu Osteochondrosis dissecans
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Konsequente Serie ohne Fallzahlplanung; eingeschlossen wurden nur Patienten, die am postoperativen Behandlungsprogramm teilnahmen. Rekrutierungszeitraum: September 1999 bis Dezember 2002
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	32 Patienten, alle mit Follow-Up Keine Drop-outs
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt

Intervention		
11	<b>Prüfintervention</b>	matrixassoziierte ACI mit Hyalograft-C 23 Transplantate wurden mittels Miniarthrotomie implantiert, 9 arthroskopisch; jeweils genaue Beschreibung der Verfahren
12	<b>Vergleichsintervention</b>	Entfällt
13	<b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>	Keine
14	<b>Studiendesign</b>	Fallserie
15	<b>Zahl der Zentren</b>	Drei
16	<b>Randomisierung</b>	Entfällt
17	<b>Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)</b>	Entfällt
18	<b>Verblindung der Behandlung</b>	Entfällt
19	<b>Beobachtungsdauer</b>	12 und 24 Monate
20	<b>Erhebung der primären Zielkriterien</b>	<p>12 und 24 Monate nach der Implantation erfolgte eine Untersuchung durch einen unabhängigen Orthopäden.</p> <p>Assessment des Outcomes anhand des International Knee Documentation Committee (IKDC) Scales sowie Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem EuroQol EQ-5D.</p> <p>Darüber hinaus Magnetic Resonance Imaging (MRI) nach 12 und 24 Monaten: Evaluation durch einen unabhängigen Radiologen anhand des Bewertungssystems von Henderson et al. (2005).</p> <p>Zusätzlich bei 6 der 32 Patienten aufgrund von Problemen „second-look“ Arthroskopie und Biopsie</p> <p>Auswertung: paired t-Test, Wilcoxon-Test, univariate Analyse auf lineare Korrelation zwischen IKDC subjective score und Charakteristika der Läsionen</p>
21	<b>Erhebung der sekundären Zielkriterien</b>	Entfällt

22	Ergebnisse	<p><b>IKDC-Score</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>(%)</th> <th>A</th> <th>B</th> <th>C</th> <th>D</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Präoperativ</td> <td>none</td> <td>18.8</td> <td colspan="2">81.2 (C und D)</td> </tr> <tr> <td>Postoperativ (24 Monate)</td> <td>43.8</td> <td>46.9</td> <td>9.4</td> <td>none</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>(P &lt; 0.0001)</b></p> <p><b>Mittlerer subjektiver IKDC score:</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Präoperativ</td> <td>43,2</td> </tr> <tr> <td>Postoperativ(24 Monate)</td> <td>73.6</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>(P &lt; 0.0001)</b></p> <p>Es konnte keine direkte Korrelation zwischen Lage, Größe oder Ursache der Läsion und der subjektiven und objektiven Verbesserung nach 24 Monaten festgestellt werden.</p> <p>Die Behandlung von Läsionen <math>\leq 3 \text{ cm}^2</math> führte zu besseren Ergebnissen als die mit einer Größe von <math>&gt; 3 \text{ cm}^2</math>.</p> <p>Die Behandlung von Läsionen der Trochlea zeigte bessere Ergebnisse als die der Patella.</p> <p><b>EuroQol EQ 5D:</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Schmerzen</td> <td>keine</td> <td>moderate bis schwere Schmerzen</td> </tr> <tr> <td>Präoperativ(%)</td> <td>15.8</td> <td>84.2</td> </tr> <tr> <td>Postoperativ(%)</td> <td>52.6</td> <td>47.3 (moderat)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>(p = 0,004)</b></p> <p><b>MRT:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Defektfüllung(&gt;50%)</th> <th>kein oder milder Erguss</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Präoperativ (%)</td> <td>9.4</td> <td>15.6</td> </tr> <tr> <td>12 Monate (%)</td> <td>68.8</td> <td>81.2</td> </tr> <tr> <td>24 Monate (%)</td> <td>71.9</td> <td>90.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>In keinem einzigen Fall wurde eine Hypertrophie des Transplantats oder eine Ablösung beobachtet.</p> <p>Bei 6 Pat. wurde nach durchschnittlich 12,4 Monaten eine second-look Arthroskopie durchgeführt, die ein normales (1/6) oder beinahe normales (5/6) Erscheinungsbild zeigten.</p>	(%)	A	B	C	D	Präoperativ	none	18.8	81.2 (C und D)		Postoperativ (24 Monate)	43.8	46.9	9.4	none	Präoperativ	43,2	Postoperativ(24 Monate)	73.6	Schmerzen	keine	moderate bis schwere Schmerzen	Präoperativ(%)	15.8	84.2	Postoperativ(%)	52.6	47.3 (moderat)		Defektfüllung(>50%)	kein oder milder Erguss	Präoperativ (%)	9.4	15.6	12 Monate (%)	68.8	81.2	24 Monate (%)	71.9	90.6
(%)	A	B	C	D																																						
Präoperativ	none	18.8	81.2 (C und D)																																							
Postoperativ (24 Monate)	43.8	46.9	9.4	none																																						
Präoperativ	43,2																																									
Postoperativ(24 Monate)	73.6																																									
Schmerzen	keine	moderate bis schwere Schmerzen																																								
Präoperativ(%)	15.8	84.2																																								
Postoperativ(%)	52.6	47.3 (moderat)																																								
	Defektfüllung(>50%)	kein oder milder Erguss																																								
Präoperativ (%)	9.4	15.6																																								
12 Monate (%)	68.8	81.2																																								
24 Monate (%)	71.9	90.6																																								
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	3 Pat. mit mechanischen Beschwerden oder Schmerzen																																								



24	<b>Fazit der Autoren</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ergebnisse mit Hyalograft-C für die Behandlung patellofemoraler Knorpelläsionen sind vielversprechend (Verbesserung bei 29/32 Pat.)</li><li>- OP-Technik erleichtert das Handling und die Applikation des Zellmaterials</li><li>- Mechanische und histologische Eigenschaften ähneln denen von normalem Knorpelgewebe.</li><li>- Trotz des Verfahrens behielten knapp die Hälfte der Behandelten ihre Schmerzen.</li><li>- Studien mit längerem Follow-Up sind erforderlich.</li></ul>
25	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Es handelt sich um eine Fallserie mit n=32 Patienten von ordentlicher Qualität, die als Machbarkeitsstudie einzustufen ist.</p> <p>Möglicherweise wurde ein Teil der Patientendaten bereits in der Arbeit von Marcacci et al. 2005 publiziert.</p> <p>Positiv an der Studie ist die vollständige Erfassung der Patienten im Follow-Up.</p> <p>Schwächen der Studie sind im Wesentlichen in der kleinen Fallzahl, dem eher kurzen Follow-Up und in der Heterogenität des Patientenkollektivs zu sehen.</p> <p>Die Studie ist auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar.</p> <p>Die Studie spielt eine Rolle bei der Beantwortung der Fragestellung.</p>

1	Quelle	Manfredini M, Zerbinati F, Gildone A, Faccini R. Autologous chondrocyte implantation: a comparison between an open periosteal-covered and an arthroscopic matrix-guided technique. Acta Orthop Belg 2007; 73 (2): 207-18.  Peer review Ja
1a	Hersteller	ACI: Carticel <sup>®</sup> , Genzyme Tissue Repair Laboratories, Cambridge, MA, USA matrixassoziierte ACI: Hyalograft C <sup>®</sup> , Fidia Advanced Biopolymers, Abano Terme, Italien
2	Studientyp	Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III: Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Studie aus der orthopädischen Abteilung des „del Delta“ Krankenhauses in Lagosanto in Italien. Mögliche Interessenskonflikte werden nicht benannt.
5	Indikation	Patienten mit Beschwerden durch Knorpeldefekte des Kniegelenkes (keine Angabe bzgl. der Genese der Knorpelschäden) an folgenden Lokalisationen: med./lat. Femurkondyle, Trochlea, Patella sowie Kombinationen davon.
6	Fragestellung Zielsetzung	Vergleich der Methoden Carticel <sup>®</sup> (Periost-gedeckte, konventionelle ACI) und Hyalograft C <sup>®</sup> (matrixassoziierte ACI, „ACI-M“) bei der Anwendung der autologen Knorpeltransplantation am Kniegelenk in Bezug auf klinische und kernspintomographische Befunde.
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<u>Einschlusskriterien</u> : nicht berichtet <u>Ausschlusskriterien</u> : nicht berichtet
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlschätzung erfolgt
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	ACI-Gruppe (Carticel <sup>®</sup> ): 17 Patienten (M:W = 15:2, mittleres Alter 32.3 Jahre (17-51), Operationszeitpunkt 10/1998-06/2004) Knorpeldefekt: 2-9 cm <sup>2</sup> (Outerbridge III-IV)  ACI-M-Gruppe (Hyalograft C <sup>®</sup> ): 15 Patienten (M:W = 13:2, mittleres Alter 35.2 Jahre (20-55), Operationszeitpunkt 04/2002-07/2004) Knorpeldefekt: 1.5-6 cm <sup>2</sup> (Outerbridge III-IV)  Laut Autoren handelt es sich bei den eingeschlossenen Patienten um alle entsprechenden Patienten im jeweiligen Behandlungszeitraum.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Laut Autoren keine signifikanten Unterschiede der Ausgangswerte in Bezug auf HSS und ICRS-Score. Unterschiede bestehen hinsichtlich der Verteilung der Lokalisation der Knorpeldefekte (vermehrt mediale Läsionen in der ACI-Gruppe).
<b>Intervention</b>		
11	Prüfintervention	matrixassoziierte ACI mit Hyalograft C <sup>®</sup>

12	Vergleichsintervention	ACI mit Carticel®
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt
14	Studiendesign	retrospektive Vergleichsstudie
15	Zahl der Zentren	Eins
16	Randomisierung	Entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Entfällt
19	Beobachtungsdauer	12 Monate (Untersuchungen jeweils nach 6 und 12 Monaten)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Methoden: ICRS- und HSS Scores, MRT-Befund (Score nach Roberts et al.). Statistik: Wilcoxon, Mann-Whitney
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Entfällt
22	Ergebnisse	<p>ICRS-Score:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ergebnisse nach 0, 6 und 12 Monaten. (ACI: 54.18, 56.06 und 75.24, matrixassoziierte ACI: 53.0, 58.5 und 77 Punkte)</li> <li>○ Nach 6 Monaten findet sich nur in der ACI-M-Gruppe eine signifikante Verbesserung des Scores (<math>p=0.005</math>), nach 12 Monaten jedoch in beiden Gruppen.</li> <li>○ Ein statistischer signifikanter Unterschied der beiden Gruppen untereinander bei 0, 6 und 12 Monaten besteht nicht.</li> </ul> <p>HSS-Score:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Autoren berichten, dass vergleichbare Ergebnisse zwischen beiden Verfahren vorliegen.</li> </ul> <p>MRI-Score (nach Roberts et al.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine signifikanten Unterschiede zwischen der ACI-M-Gruppe und der ACI-Gruppe (mittlerer Score in beiden Gruppen nach 12 Monaten 3.1)</li> </ul> <p><u>Weitere Ergebnisse:</u> Second look Arthroskopie und Biopsie bei 6 Pat. der ACI-Gruppe nach 12-23 Monaten (Brittberg-Score), histologische und immunhistologische Untersuchung. Exemplarische PCR Untersuchung bei 4 Pat. in Bezug auf die Expression von mRNA verschiedener Kollagen-Typen sowie der Transkriptionsfaktoren Egr-1 und Sox-9. Da diese Untersuchungen nur bei Patienten der ACI-Gruppe durchgeführt wurden, ist eine vergleichende Darstellung nicht möglich.</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Temporärer Gelenkerguss (ACI n = 2, ACI-M n=1)

24	<b>Fazit der Autoren</b>	Die autologe Knorpeltransplantation hat sich zu einer validen Therapieform bei Knorpeldefekten am Kniegelenk entwickelt. Aus chirurgischer Sicht vereinfacht die Verwendung eines Biomaterials (Kollagenmatrix, matrixassoziierte ACI) die Prozedur und reduziert die Operationszeit. Weitere Studien mit längeren Follow-up Zeiten sind nötig.
25	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Es handelt sich um eine retrospektive Vergleichsstudie mit 32 Patienten mit einem 12-monatigen Follow-Up. Verglichen wurden klinische und kernspintomographische Outcome-Scores. Beide Techniken zeigen vergleichbare Ergebnisse, die klinischen Scores zeigen im Vergleich zum Ausgangswert in beiden Gruppen eine signifikante Verbesserung.</p> <p>In dieser Publikation werden nicht alle für eine Beurteilung notwendigen Daten (z.B. Ausgangswerte der HSS-Scores, Mittelwerte der Knorpeldefekte) genannt; somit kann die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen nicht abschließend eingeschätzt werden). Ein- und Ausschlusskriterien werden nicht berichtet.</p> <p>Die dokumentierte Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten ist relativ kurz.</p> <p>Die Studie ist auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar.</p> <p>Die Studie spielt bei der Beantwortung der Fragestellung eine Rolle.</p>

1	Quelle	<b>Marcacci M, Berruto M, Brocchetta D, Delcogliano A, Ghinelli D, Gobbi A, Kon E, Pederzini L, Rosa D, Sacchetti GL, Stefani G, Zanasi S.</b> Articular cartilage engineering with Hyalograft® C: 3-year clinical results. Clin Orthop Relat Res 2005; (435): 96-105.  <b>Peer review: Ja</b>
1a	Hersteller	Fidia Advanced Biopolymers, Abano Terme, Italien
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Präsentiert werden Teilergebnisse einer laufenden Multicenter-Studie aus Italien und San Marino. Einer oder mehrere Autoren erhielten eine Unterstützung durch den Hersteller des Verfahrens.
5	Indikation	Knorpelschäden des Knies ohne nähere Spezifikationen
6	Fragestellung Zielsetzung	Klinische und subjektive Veränderung zum präoperativen Status
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Patienten mit Knorpelschäden am Knie, die ihre Einwilligung zur Beteiligung an der Studie gegeben haben. Keine explizite Nennung von weiteren Einschlusskriterien Keine Ausschlusskriterien
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	141 Patienten hatten eine Nachuntersuchungszeit von mindestens 2 Jahren, insgesamt wurden 192 Patienten in die Studiengruppe aufgenommen..
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	In die Analyse wurden 192 Patienten mit aufgenommen. Für die 2-Jahres und mehr Auswertungen standen 141 Patienten zur Verfügung, hierbei erfolgte jedoch keine Auswertung hinsichtlich der verwandten Indikation, so dass die nachfolgenden Zahlen sich auf die Zahl 192 beziehen. 75 Patienten davon hatten einen chondralen Defekt im Kniegelenk aufgrund eines Traumas, 17 Patienten hatten eine Osteochondrosis dissecans, 114 Patienten hatten Schäden, die entweder aufgrund eines Mikrotraumas oder degenerativer Natur waren, 84 Patienten hatten im Vorfeld bereits chirurgische Interventionen, 63 Patienten hatten bereits nicht spezifizierte Operationen zur Wiederherstellung des Knorpels. 145 Patienten hatten eine einfache Läsion, 47 Patienten hatten mehr als eine Läsion. Die Autoren summierten daraus 235 Defekte bei 192 Patienten, also durchschnittlich 1,2 Defekte pro Patient. 178 dieser Defekte waren im Bereich des Femurs, 21 in der Trochlea, 18 in der Patella und 18 im Bereich der Aktivia. 86,8% beinhalteten Outerbridge Grad 4 Läsionen mit einer durchschnittlichen Fläche von 3,5 cm <sup>2</sup> (Maximum 19 cm <sup>2</sup> , Standardabweichung 2,7cm <sup>2</sup> ) Das Alter der Patienten betrug im Durchschnitt 37,6 Jahre (Standardabweichung 12,4). Es wurden 123 Männer und 69 Frauen behandelt. Transplantatversager wurden in die Analyse nicht mit einbezogen.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt

Intervention		
11	<b>Prüfintervention</b>	matrixassoziierte ACI mit Hyalograft® C Davon: <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei 124 Defekten Anbringung ohne Fixierung</li> <li>- in 66 Fällen Verwendung von Fibrinkleber</li> <li>- in 10 Fällen Fibrinkleber plus Naht</li> <li>- bei 25 Defekten Fixierung mittels Naht</li> </ul>
12	<b>Vergleichsintervention</b>	Entfällt
13	<b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>	Entfällt
14	<b>Studiendesign</b>	Es handelt sich um eine Therapiestudie ohne Vergleichsgruppe im Sinne eines Vorher/Nachher-Vergleichs. Die Ergebnisse entstammen einer Multicenterstudie aus Italien und San Marino. die Patienten werden kontinuierlich nachuntersucht. Präsentiert werden in diesem Paper die Ergebnisse nach mindestens 2-jährigem Follow-Up .
15	<b>Zahl der Zentren</b>	11 Zentren, Vergleichbarkeit nicht überprüfbar
16	<b>Randomisierung</b>	Entfällt
17	<b>Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)</b>	Entfällt
18	<b>Verblindung der Behandlung</b>	Entfällt
19	<b>Beobachtungsdauer</b>	Minimum 2 Jahre (durchschnittlich 38 Monate)
20	<b>Erhebung der primären Zielkriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ICRS</li> <li>2. IKDC</li> <li>3. EurQol EQ-5D</li> <li>4. wenn verfügbar, makroskopische und mikroskopische Analyse bei Re-Intervention</li> </ol>
21	<b>Erhebung der sekundären Zielkriterien</b>	Entfällt

22	<b>Ergebnisse</b>	<p>1. Subjektive Ergebnisse</p> <p>a) ICRS Functional Status (n= 140) funktioneller Status I 49 Patienten, funktioneller Status II 51 Patienten, funktioneller Status III 35 Patienten, funktioneller Status IV 5 Patienten, Follow-Up 38 Monate.</p> <p>b) IKDC Subjective knee evaluation, Follow-Up 38 Monate präoperativer, durchschnittlicher Score 39,3 +/- 14, Follow-Up-Score 78,6 +/- 20,2 (p &lt; 0.0001) zum IKDC-Score erfolgte noch eine Subgruppenanalyse nach Diagnoseart (Trauma Osteochondrosis dissecans degenerativ Mikrotrauma) Fläche &lt; 2 cm<sup>2</sup>, 2-4cm<sup>2</sup>, &gt;4 cm<sup>2</sup> und Typ bzw. Lokalisation. Die Verbesserungen im IKDC waren unabhängig von der Diagnose, der Größe und des Typs oder Art der Lokalisation.</p> <p>c) EurQol EQ-5D. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg von im Durchschnitt 0,7 vor Operation auf 0,9 beim durchschnittlichen 3-jährigem Follow-Up. 86,4 % der Patienten verbesserten sich.</p> <p>2. Objektives funktionelles Ergebnis nach IKDC-Score Bei Follow-Up zeigten sich 22 Knie als A (normal) 22 Knie als B (nearly normal) 1 Knie als C (abnormal) und 1 Knie als C (severely abnormal)</p> <p>55 der 92 Patienten erhielten postoperative eine arthroskopische Untersuchung, 22 der 55 stimmten einer Probenentnahme zu. 53 der 55 Patienten zeigten 14,1 Monate (Standardabweichung 7,3 nach Implantation) eine gute Integration des Transplantats. Die histologische Analyse zeigte 15,2 Monate nach Implantation im Durchschnitt bei 12 Biopsien eine hyalinartige Struktur, bei 6 zeigte sich ein Mischgewebe und 4 hatten fibrocartilaginäre Veränderungen.</p>
23	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	<p>9 Patienten berichteten über unerwünschte Therapiewirkungen oder Komplikationen, bei 5 Patienten wurde diese nicht dem Hyalograft® C zugeschrieben. 3 Patienten hatten Fieber, 1 Patient eine Osteonekrose, zusätzlich wird über 10 Transplantatversager berichtet wovon 5 direkt anschliessend eine Knieendoprothese erhielten.</p>
24	<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Die Autoren schlussfolgern, dass Hyalograft® C eine sichere und effektive therapeutische Option zur Behandlung von Knorpelläsion am Kniegelenk insbesondere große Defekte einschließlich Osteochondrosis dissecans sei.</p>

25	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Es handelt sich um eine Zwischenauswertung einer multizentrischen Therapiestudie ohne Vergleichsgruppe („Vorher-Nachher-Studie) über matrixassoziierte ACI mit Hyalograft C bei Patienten mit Knorpelschäden am Kniegelenk.</p> <p>Die Stärken der Studie liegen in der Anwendung von 3 standardisierten Fragebögen zum funktionellen Status und zur Lebensqualität sowie der relativ großen Patientenzahl und der langen Nachbeobachtung.</p> <p>Die Studie zeigt unter anderem folgende Mängel:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mängel in der Durchführung und Auswertung</li><li>• Keine expliziten Ein- und Ausschlusskriterien</li><li>• Intransparenz über die ausgewerteten Patientendaten, z.B. deren Follow-Up</li><li>• keine einheitliche Behandlung der Patienten (Fixierung ohne Hilfe, mit Naht, mit Fibrinkleber oder Kombination)</li><li>• Intransparente, statistische Auswertung.</li><li>• Willkürliche Subgruppen-Analysen.</li></ul> <p>Die Studie ist auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar. Die Studie spielt bei der Beantwortung der Fragestellung eine Rolle.</p>
----	------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



1	Quelle	Marcacci M, Kon E, Zaffagnini S, Filardo G, Delcogliano M, Neri MP, Iacono F, Hollander AP. Arthroscopic second generation autologous chondrocyte implantation. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2007; 15 (5): 610-9.  Peer review Ja
1a	Hersteller	Hyalograft C <sup>®</sup> , (HYAFF 11 <sup>®</sup> Scaffold), Fidia Advanced Biopolymers Laboratories, Padova, Italy
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Monozentrische Studie (Rizzoli Orthopaedic Institute, Bologna, Italien) Keine Angaben zu Interessenskonflikten.
5	Indikation	Patienten mit Beschwerden durch höhergradige femorale Knorpeldefekte, 7 von 70 Pat. mit Osteochondrosis dissecans
6	Fragestellung Zielsetzung	Präsentation der Ergebnisse einer prospektiv geplanten Fallserie von 70 konsekutiv versorgten Patienten mit mind. 24-monatigem Follow-Up Darstellung der Möglichkeit einer Versorgung von Pat. mit femoralen Knorpelläsionen mittels arthroskopischer Implantation von Hyalograft-C-Patches (matrixassoziierte ACL) unter Verwendung eines minimal-invasivem Instrumentariums (OATS-Instrumentarium).
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<u>Einschlusskriterien:</u> Pat. mit einem symptomatischen femoralen Knorpeldefekt, Informed consent <u>Ausschlusskriterien:</u> Alter < 15 oder > 60 Jahre, Rheumatische Erkrankungen, akute entzündliche Erkrankung des Kniegelenkes, Diabetes mellitus, Kniegelenksinstabilität, Fehlstellungen, korrespondierende retropatellare oder tibiale oder kombiniert femorale/tibiale Knorpelläsionen („kissing lesions“)
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Entfällt
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	70 Patienten Mittleres Alter: 29 Jahre (15-60) M:W nicht spezifiziert Mittlere Defektgröße 2.4 cm <sup>2</sup> (1.8-5 cm <sup>2</sup> , Outerbridge Grad III-IV) 64 Patienten sportlich aktiv, 6 Patienten nicht aktiv Vor-Operationen bei 30 von 70 Patienten (spezifiziert) Simultane Operationen bei 23 von 70 Patienten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menispektomien, Meniskusnähte</li> <li>• Kreuzbandrekonstruktionen (ACL/VKB)</li> <li>• Femurosteotomie</li> </ul>
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt

Intervention		
11	<b>Prüfintervention</b>	Arthroskopische Implantation mehrerer Hyalograft-C-Patches zur Defektdeckung unter Verwendung eines minimal-invasivem Instrumentariums.
12	<b>Vergleichsintervention</b>	Entfällt
13	<b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>	Entfällt
14	<b>Studiendesign</b>	Prospektive Fallserie
15	<b>Zahl der Zentren</b>	Eins
16	<b>Randomisierung</b>	Entfällt
17	<b>Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)</b>	Entfällt
18	<b>Verblindung der Behandlung</b>	Entfällt
19	<b>Beobachtungsdauer</b>	12 und 24 Monate (70 von 70 Pat.) Zusätzlich 36 Monate (36 von 70 Patienten) Zusätzlich 48 Monate (21 von 70 Patienten)
20	<b>Erhebung der primären Zielkriterien</b>	Methoden: EuroQoL EQ-VAS/EQ-5D, ICRS-Score, IKDC-Score Statistik: Wilcoxon-Rangsummentest für verbundene Stichproben zur Untersuchung der Eingangswerte der Selbsteinschätzung und EQ-5D Marginal Homogeneity Test: IKDC-Score Mann-Whitney/Kruskal-Wallis-Test/Monte-Carlo-Method for small Samples: continuous data differences between/among groups Spearman Correlation Test: Zusammenhänge zwischen den Messungen Kendall Correlation: Zusammenhänge der IKDC-Bestimmungen
21	<b>Erhebung der sekundären Zielkriterien</b>	Entfällt

22	Ergebnisse	Einteilung prä- und post-OP nach IKDC-Objective Knee Examination Form* :				
		S c o r e	Description	prä- OP	pos t- OP	
		A	normal	4	46	
		B	nearly normal	10	15	
		C	abnormal	29	7	
		D	severely ab- normal	27	2	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung nach 24 Monaten in 88.6% (62/70 Pat.)</li> <li>• Verbesserung nach 36 Monaten in 85.1% (40/47 Pat.)</li> <li>• Verbesserung nach 48 Monaten in 90.5% (19/21 Pat.)</li> <li>• Statistisch signifikante Verbesserung zwischen 0 und jeweils 24, 36 und 48 Monaten (p&lt;0.0005).</li> <li>• Kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der Follow-Up Zeitpunkte 24, 36 und 48 Monate</li> </ul>				
		IKDC-Subjective Score*:				
		Mon ate	0	24	26	48
		SUB J	42	84	85	78
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistisch signifikante Verbesserung zwischen 0 und jeweils 24, 36 und 48 Monaten (p&lt;0.0005).</li> <li>• Kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der Follow-Up Zeitpunkte 24, 36 und 48 Monate.</li> </ul>						
EQ-VAS (Quality of Life)*:						
Mo- nate	0	24	26	48		
EQ- VAS	71	90	90	85		
* Werte z. T. aus den Abbildungen abgelesen						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistisch signifikante Verbesserung zwischen 0 und jeweils 24, 36 und 48 Monaten (p&lt;0.0005).</li> <li>• Kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der Follow-Up Zeitpunkte 24, 36 und 48 Monate.</li> </ul>						
Es folgen eine Reihe von Subgruppenanalysen:						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Bessere Ergebnisse“ (bzgl. IKDC objective + subjective Score)</li> </ul>						

		<p>bei jungen Patienten (keine Angabe zur Berechnung)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Bessere Ergebnisse“ in sportlich aktiven („well trained“) Patienten (keine Angabe zur Berechnung)</li> <li>• Kein signifikanter Unterschied zw. Pat., die Sport treiben, und Leistungssportlern („high level“). (keine Berechnung angegeben)</li> <li>• Kein Unterschied bei gleichzeitiger Durchführung von weiteren Operationen (keine Berechnung angegeben)</li> <li>• Kein Unterschied bei vorausgegangenen Rekonstruktionsversuchen (nicht spezifiziert ob OATS, ACI, etc./keine Berechnung angegeben)</li> <li>• Kein Einfluss der Defektgröße oder der Lokalisation auf das Ergebnis (keine Berechnung angegeben)</li> <li>• Geringere Verbesserung des IKDC Objective Scores bei Pat. mit degenerativen Läsionen als bei solchen mit traumatischen Läsionen oder Osteochondrosis dissecans</li> </ul> <p><u>Weitere Ergebnisse:</u>  Arthroskopische Untersuchung (bei 15 von 70 Patienten):  Biopsie nach etwa 12 Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplette Deckung des Defektes mit Knorpel</li> <li>• Integration in den umgebenden Knorpel in 12 von 15 Fällen</li> <li>• Schlechte Integration in zwei Fällen</li> <li>• Irreguläre Knorpeloberfläche in 3 Fällen</li> <li>• Brittberg Score: Mean 10.5</li> </ul> <p>Histologische Untersuchung (bei 2 von 70 Patienten):  Biopsie nach etwa 12 Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Patient mit hyalinem, ein Patient mit Faserknorpel (jeweils differenziert durch die Bestimmung von Kollagen Typ I/II, Anordnung der Chondrozyten, etc.)</li> </ul>
<b>23</b>	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	Keine Therapieversager, keine wesentlichen unerwünschten Ereignisse (adverse events)
<b>24</b>	<b>Fazit der Autoren</b>	Die ACI unter Zuhilfenahme einer Matrix garantiert Ergebnisse, die mit der traditionellen ACI vergleichbar sind bei reduzierter Morbidität. Die Ergebnisse dieser 70 Patienten sind ermutigend. Die Methode scheint sich für große Defekte auch bei sportlich aktiven Patienten zu eignen. Jedoch müssen weitere Langzeitergebnisse abgewartet und RCTs durchgeführt werden.

25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich um eine prospektiv angelegte Fallserie mit 70 konsekutiv behandelten Patienten, die mindestens 24 Monate Follow-Up erreichten. Ein Lost-to-follow-up wird nicht angegeben. Die objektiven und subjektiven Scores zeigen bei diesen Patienten eine Verbesserung der Kniefunktion und der HRQoL. Die weitergehenden Subgruppenanalysen erscheinen in Bezug auf die Grundfragestellung nicht relevant und sind aus methodischen Gründen fraglich, zumal wichtige Berechnungsgrundlagen nicht angegeben sind. Der Anteil der Patienten, bei denen eine arthroskopische Verlaufsuntersuchung durchgeführt wurde ist mit 21% (15/70) recht gering, der Anteil mit histologischer Evaluation mit knapp 3% (2/70) vernachlässigbar. Es ist nicht ganz ersichtlich, in wieweit die Patienten bereits Teil anderer Publikationen des Autorenteam sind.</p> <p>Die Einschätzungen der Autoren bzgl. der geringeren Morbität der Methode im Vergleich zur traditionellen ACI sowie verminderter Rehabilitationszeit, etc. wird nicht belegt.</p> <p>Die vorliegende Arbeit stellt die Machbarkeit des Verfahrens der matrixassoziierten ACI in der geschilderten Technik dar. Es konnte gezeigt werden, dass mit diesem Verfahren ohne wesentliche Komplikationen eine subjektive und objektive Verbesserung auch bei größeren Defekten erreicht werden kann.</p> <p>Die Studie ist nicht geeignet für eine vergleichende Nutzenbewertung hinsichtlich ACI oder konservativer Therapie.</p> <p>Soweit bekannt, wird die geschilderte Technik in Deutschland bislang nicht in nennenswertem Umfang angewandt. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext scheint prinzipiell gegeben.</p> <p>Die Studie spielt bei der Beantwortung der Fragestellung eine Rolle.</p>
----	-------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1	Quelle	Nehrer S, Domayer S, Dorotka R, Schatz K, Bindreiter U, Kotz R. Three-year clinical outcome after chondrocyte transplantation using a hyaluronan matrix for cartilage repair. Eur J Radiol 2006; 57 (1): 3-8  Peer review: Nein																										
2	Studientyp	Fallserie																										
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien																										
4	Bezugsrahmen	Klinische Ergebnisse von matrixassoziierter ACI (Fidia)																										
5	Indikation	matrixassozierte ACI (Fidia) zur Behandlung von Grad III / IV Defekte am Knie bei traumatischen Schäden und Osseochondrosis Dissekans (OD).																										
6	Fragestellung Zielsetzung	Outcome im Lysholm IKDC und ICRS Score und Mod. Cincinnati Score nach 3 Jahren post OP																										
<b>Population</b>																												
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Traumatische Grad III/IV Schäden am Knie. 1, 2, 3 Jahre Follow-Up in den o.a. Scores und OD. Ausschlusskriterien: keine explizit genannt																										
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	36 Patienten																										
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p><b>36 Patienten</b> <b>Vgl. Tabelle 1:</b> <b>Relevant characteristics of 36 patients treated with Hyalograft® C</b></p> <table border="1"> <tr> <td>Age</td> <td>33.0±11.8</td> </tr> <tr> <td>Male/female (n)</td> <td>19/17</td> </tr> <tr> <td>Area treated (cm<sup>2</sup>)</td> <td>1.5–8</td> </tr> <tr> <td>Type of procedure</td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Simple</td> <td>30 (83.3%)</td> </tr> <tr> <td>    Complex</td> <td>3 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>    Salvage</td> <td>3 (8.3%)</td> </tr> <tr> <td>Location*</td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Single MFC</td> <td>27 (75.0%)</td> </tr> <tr> <td>    Single LFC</td> <td>4 (11.1%)</td> </tr> <tr> <td>    Multiple MFC</td> <td>1 (2.8%)</td> </tr> <tr> <td>    Double MFC and tibia/LFC</td> <td>2 (5.6%)</td> </tr> <tr> <td>    Patella</td> <td>2 (5.6%)</td> </tr> </table> <p>* MFC, median femoral condyle; LFC, lateral femoral condyle.</p>	Age	33.0±11.8	Male/female (n)	19/17	Area treated (cm <sup>2</sup> )	1.5–8	Type of procedure		Simple	30 (83.3%)	Complex	3 (8.3%)	Salvage	3 (8.3%)	Location*		Single MFC	27 (75.0%)	Single LFC	4 (11.1%)	Multiple MFC	1 (2.8%)	Double MFC and tibia/LFC	2 (5.6%)	Patella	2 (5.6%)
Age	33.0±11.8																											
Male/female (n)	19/17																											
Area treated (cm <sup>2</sup> )	1.5–8																											
Type of procedure																												
Simple	30 (83.3%)																											
Complex	3 (8.3%)																											
Salvage	3 (8.3%)																											
Location*																												
Single MFC	27 (75.0%)																											
Single LFC	4 (11.1%)																											
Multiple MFC	1 (2.8%)																											
Double MFC and tibia/LFC	2 (5.6%)																											
Patella	2 (5.6%)																											
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt																										
<b>Intervention</b>																												

11	<b>Prüfintervention</b>	matrixassoziierte ACI, Hyalograft C																														
12	<b>Vergleichsintervention</b>	Keine																														
13	<b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>	Keine																														
14	<b>Studiendesign</b>	Retrospektive Analyse des Kollektivs der im AKH in Wien in den Jahren 2001–2004 mit matrixassoziiertes ACI operierten Patienten (n=36).																														
15	<b>Zahl der Zentren</b>	1 Zentrum																														
16	<b>Randomisierung</b>	Entfällt																														
17	<b>Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)</b>	Entfällt																														
18	<b>Verblindung der Behandlung</b>	Entfällt																														
19	<b>Beobachtungsdauer</b>	1 - 3 Jahre																														
20	<b>Erhebung der primären Zielkriterien</b>	Score Ergebnisse (Lysholm, IKDC, ICRS Score und Mod. Cincinnati Score), einschließlich Subgruppenanalyse																														
21	<b>Erhebung der sekundären Zielkriterien</b>	Keine																														
22	<b>Ergebnisse</b>	<p>Signifikanter Anstieg aller Scores präoperativ zu 1, 2, 3 Jahre postoperativ. Vgl. Tabelle 2: Lysholm and IKDC scores at follow-up in patients treated with Hyalograft® C</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Lysholm</th> <th>IKDC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pre-operative</td> <td>57.5±14.0</td> <td>39.1±18.7</td> </tr> <tr> <td>1 year</td> <td>69.7±25.3</td> <td>52.2±23.3</td> </tr> <tr> <td>2 years</td> <td>72.4±22.5</td> <td>49.5±25.1</td> </tr> <tr> <td>3 years</td> <td>80.8±19.3</td> <td>60.4±24.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ergebnisse der Subgruppen: In der Gruppe der &gt; 30-Jährigen konnte bei bis zu 3-jähriger Nachbeobachtung im IKDC Score kein Anstieg nachgewiesen werden. Bei multiplen Defekten keine Scoreverbesserung. Beste Ergebnisse bei Einzeldefekten und Pat. &lt; 30 Jahren. Vgl. Tabelle 3: Cincinnati ratings in the entire patient cohort compared to patients under 30 years with single defects</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>All patients</th> <th>&lt; 30 years, single defects</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pre-operative</td> <td>2.9±1.9</td> <td>2.1±1.6</td> </tr> <tr> <td>1 year</td> <td>5.7±1.4</td> <td>5.8±1.7</td> </tr> <tr> <td>2 years</td> <td>6.8±2.6</td> <td>8.0±2.0</td> </tr> <tr> <td>3 years</td> <td>7.0±2.6</td> <td>9.7±0.6</td> </tr> </tbody> </table>		Lysholm	IKDC	Pre-operative	57.5±14.0	39.1±18.7	1 year	69.7±25.3	52.2±23.3	2 years	72.4±22.5	49.5±25.1	3 years	80.8±19.3	60.4±24.5		All patients	< 30 years, single defects	Pre-operative	2.9±1.9	2.1±1.6	1 year	5.7±1.4	5.8±1.7	2 years	6.8±2.6	8.0±2.0	3 years	7.0±2.6	9.7±0.6
	Lysholm	IKDC																														
Pre-operative	57.5±14.0	39.1±18.7																														
1 year	69.7±25.3	52.2±23.3																														
2 years	72.4±22.5	49.5±25.1																														
3 years	80.8±19.3	60.4±24.5																														
	All patients	< 30 years, single defects																														
Pre-operative	2.9±1.9	2.1±1.6																														
1 year	5.7±1.4	5.8±1.7																														
2 years	6.8±2.6	8.0±2.0																														
3 years	7.0±2.6	9.7±0.6																														

<b>23</b>	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	Keine berichtet
<b>24</b>	<b>Fazit der Autoren</b>	Die Autoren schlussfolgern aufgrund ihrer Ergebnisse, dass Hyalograft C eine valide alternative zur ACT darstellt und dass die matrixasoziierte ACI mit Hyaluronsäure-Träger bei Pat. < 30 Jahre und isolierten Defekten indiziert ist.
<b>25</b>	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Es handelt sich um eine Fallserie mit 36 Patienten mit Qualitätsmängeln.</p> <p>Die Schlussfolgerungen der Autoren können aus nachfolgenden Gründen nur eingeschränkt geteilt werden.</p> <p>Die Studie hat deutlich methodische Mängel (statistische Analyse, Reporting, hier insbesondere keine Angaben, wie viele Patienten im Follow-Up untersucht wurden).</p> <p>Es wurden Subgruppen gebildet, die nicht in allen Kriterien vergleichbar waren.</p> <p>Die Studie ist aus o. g. Gründen eher unter hypothesengenerierenden Aspekten zu betrachten.</p> <p>Die Studiendaten zeigen lediglich die prinzipielle Machbarkeit des Hyalograft C bei der Behandlung von Knorpeldefekten am Kniegelenk.</p> <p>Die Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation ist gegeben (Studie aus Österreich).</p> <p>Die Studie spielt nur eine geringe Rolle bei der Beantwortung der Fragestellung.</p>



1	Quelle	<b>Ochs BG, Muller-Horvat C, Rolauffs B, Fritz J, Weise K, Schewe B.</b> Einzeitige Rekonstruktion osteochondraler Defekte am Kniegelenk bei Osteochondrosis dissecans. [Treatment of osteochondritis dissecans of the knee: one-step procedure with bone grafting and matrix-supported autologous chondrocyte transplantation]. Z Orthop Unfall 2007; 145 (2): 146-51.  <b>Peer review Ja</b>
1a	Hersteller	<u>matrixassoziierte ACI</u> : Novocart <sup>®</sup> 3D, TETEC Tissue Engineering Technologies AG, Aspenhaustraße 25, 72770 Reutlingen / B. Braun Melsungen AG, Carl-Braun-Straße 1, 34212 Melsungen
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Es handelt sich um eine Fallserie von 22 Pat. mit OD, aus der BG Unfallklinik Tübingen, Schnarrenbergstr. 95, 72076 Tübingen, www.bgu-tuebingen.de . Interessenkonflikte werden nicht benannt.
5	Indikation	Patienten mit Defekten Grad III-IV ICRS als Folge einer OD i.d. Hauptbelastungszone des Kniegelenks (Mittlere Defektgröße 4,8cm <sup>2</sup> ; 2,4-9,0cm <sup>2</sup> ).
6	Fragestellung Zielsetzung	Vorher-Nachher-Betrachtung von Patienten, deren OD-Defekte mit einer Kombination aus kortiko-spongiösen Knochenzylinder und matrixassoziierte ACI aufgefüllt wurden. Die Autoren nennen das Vorgehen „Sandwich-Technik“. Es soll die Machbarkeit und das Outcome geprüft werden.
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<u>Einschlusskriterien</u> : OD des Kniegelenks mit Defekten Grad III-IV ICRS <u>Ausschlusskriterien</u> : nicht berichtet
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlschätzung erfolgt
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Eingeschlossen wurden 22 Patienten, die zwischen 2004 und 2006 in der BGU Tübingen aufgrund einer OD operiert wurden. Alle eingeschlossenen Patienten konnten nachuntersucht werden.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Entfällt
<b>Intervention</b>		
11	Prüfintervention	Knochendefektauffüllung mit kortiko-spongiösen Knochenzylinder in Kombination mit matrixassoziierte ACI mit Novocart <sup>®</sup> 3D
12	Vergleichsintervention	Keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine
14	Studiendesign	Therapiestudie / Machbarkeitsstudie

15	<b>Zahl der Zentren</b>	Eins
16	<b>Randomisierung</b>	Keine
17	<b>Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)</b>	Entfällt
18	<b>Verblindung der Behandlung</b>	Entfällt
19	<b>Beobachtungsdauer</b>	16 Monate (6-36 Monate)
20	<b>Erhebung der primären Zielkriterien</b>	Methoden: Tegner-Score, Lysholm-Gillquist-Score, Cincinnati-Score, ICRS-Cartilage Injury Standard Evaluation Form 2000, IKDC-2000-Fragebogen, Röntgen, MRT
21	<b>Erhebung der sekundären Zielkriterien</b>	Entfällt
22	<b>Ergebnisse</b>	<p>Der Tegner-Score stieg von 3,6 auf 4,1 Pkt. (p=0,723)</p> <p>Der Lysholm-Gillquist-Score stieg von 50,1 auf 84,5Pkt. (p=0,001)</p> <p>Der Cincinnati-Score stieg von 50,9 auf 77Pkt. (p=0,001)</p> <p>IKDC-2000-Fragebogen von 45,9 auf 69,1 Pkt. (p=0,001)</p> <p>Anhand des 2000-IKDC-Knie-Untersuchungsbogens fand sich in 13 Fällen ein „normales“ Kniegelenk und in 9 Fällen ein „nahezu normales Kniegelenk“.</p> <p>In den Röntgenaufnahmen durchgehende Integration des kortikospongiösen Spans.</p> <p>Im MRT bei allen Pat. eine Wiederherstellung der subchondralen Lamelle. Vereinzelt mit diskreter Stufenbildung.</p>
23	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	Keine
24	<b>Fazit der Autoren</b>	Es finden sich ermutigende erste klinische Ergebnisse für die Rekonstruktion osteochondraler Defekte am adulten Kniegelenk bei Osteochondrosis dissecans im Stadium III und IV (ICRS) mit körpereigenen kortiko-spongiösen Zylindern in Kombination mit autologer matrix-assoziiierter Knorpelzelltransplantation im Sinn der „One-Step-Sandwich-Technik“. Zur weiteren Beurteilung der dargestellten Technik sind mittel- und langfristige klinische, radiologische und kernspintomographische Ergebnisse dringlich erforderlich.
25	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Es handelt sich um eine prospektive Therapiestudie mit 22 Patienten mit einem 16-monatigen Follow-Up. Das Follow-Up erfolgte mit klinisch relevanten Scores. Bildgebung und klinisches Ergebnis korrelieren. Die gewählte Operationsmethode ist keine reine matrixassoziierte ACI sondern eine matrixassoziierte ACI auf einem durch einen kortiko-spongiösen Knochenzylinder aufgefüllten Knochendefekt.</p> <p>Die Versorgungssituation bei den Patienten in dieser Untersuchung ist damit komplexer als in einem reinen matrixassoziierte ACI-Setting. Die Ergebnisse sind gut.</p> <p>Die dokumentierte Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten im Mittel ist relativ kurz.</p> <p>Die Studie ist auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar.</p> <p>Die Studie spielt bei der Beantwortung der Fragestellung eine Rolle.</p>

1	Quelle	Ossendorf C, Kaps C, Kreuz PC, Burmester GR, Sittinger M, Erggelet C. Treatment of posttraumatic and focal osteoarthritic cartilage defects of the knee with autologous polymer-based three-dimensional chondrocyte grafts: 2-year clinical results. <i>Arthritis Res Ther</i> 2007; 9 (2): R41.  Peer review Ja
1a	Hersteller	Bioseed C <sup>®</sup> , BioTissue Technologies GmbH
2	Studientyp	Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Studie aus der orthopädischen Abteilung der Universität Freiburg. Mögliche Interessenskonflikte werden wie folgt benannt: Zwei Autoren sind Berater der Herstellerfirma, ein Autor ist bei dieser Firma beschäftigt.
5	Indikation	Patienten mit Beschwerden durch posttraumatische, mäßiggradig degenerative oder arthrosebedingte Knorpeldefekte des Kniegelenkes.
6	Fragestellung Zielsetzung	Interimsdarstellung der Ergebnisse einer Fallserie von 40 Patienten (aus einem Kollektiv von 79) mit 24-monatigem Follow-Up. <u>Fragestellung:</u> Evaluation der Anwendung eines HyaloSeed C Implantates bei Knorpeldefekten am Kniegelenk bei Patienten mit vollständigem 2-jahres Follow-up in Hinblick auf klinische Ergebnisse, MRT, Histologie.
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<u>Einschlusskriterien:</u> Pat. mit einem femoralen, tibialen oder patellaren Knorpeldefekt. Informed consent. <u>Ausschlusskriterien:</u> Nicht berichtet
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Entfällt

9	<b>Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.</b>	<p>79 Patienten eingeschlossen, Interimsauswertung aller Patienten mit 2-Jahres Follow-up. (n= 40):          Alter: Mean 36 Jahre (17-64)          M:W 22:18 (1.2:1)          Mittlere Defektgröße: 4.6 cm<sup>2</sup> (2-15 cm<sup>2</sup>), alle Outerbridge IV          Lokalisationen: med. Femurkondyle n=27, Lat. Femurkondyle n=3, Patella n=6, Trochlea n=3, Tibia n=1</p> <p>Einteilung der eingeschlossenen 40 Patienten in zwei Gruppen in Abhängigkeit vom Jäger/Wirth Score:  <u>Gruppe 1</u> (posttraumatische oder „mild-degenerative“ Knorpeldefekte, Jäger/Wirth Score &lt;3): n= 27  <u>Gruppe 2</u> (lokalisierte arthrotische Knorpeldefekte, Jäger/Wirth Score =3): n= 13</p> <p>Vor-Operationen bei 30 von 79 Patienten (spezifiziert)          Simultane Operationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meniskektomien, Meniskusnähte n=20</li> <li>• Kreuzbandrekonstruktionen (ACL) n=10</li> <li>• Tibiaosteotomie n=10</li> <li>• Bohrung/Mikrofrakturierung n=2</li> <li>• Medialer Kapselshift n=1</li> <li>• Patella-Realignment n=1</li> </ul>
10	<b>Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</b>	Entfällt
<b>Intervention</b>		
11	<b>Prüfintervention</b>	matrixassoziierte ACI (ACI-M) mit BioSeed-C <sup>®</sup> (Fixation mit transossär fixierten Fäden)
12	<b>Vergleichsintervention</b>	Entfällt
13	<b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>	Entfällt
14	<b>Studiendesign</b>	prospektiv geplante Beobachtungsstudie / Fallserie
15	<b>Zahl der Zentren</b>	Eins
16	<b>Randomisierung</b>	Entfällt
17	<b>Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)</b>	Entfällt
18	<b>Verblindung der Behandlung</b>	Entfällt
19	<b>Beobachtungsdauer</b>	24 Monate (Untersuchungen jeweils nach 3, 6, 12 und 24 Monaten)
20	<b>Erhebung der primären Zielkriterien</b>	<p>Methoden: Cincinnati Knee Rating System, Lysholm Score, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score, IKDC, SF-36, Second look Arthroskopie nach 9-12 Monaten mit Biopsie und histol. Untersuchung, MRT nach 6 und 12 Monaten, konventionelles Röntgen bei 30 Pat. mit Arthrosesymptomatik</p> <p>Statistik: Mann-Whitney Rangsummentest</p>

21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Entfällt
22	Ergebnisse	<p>Die Ergebnisse wurden für zwei Gruppen getrennt dargestellt in Abhängigkeit des Jäger/Wirth-Scores: (<u>Gruppe 1</u>: Score &lt;3, n=27; <u>Gruppe 2</u>: Score = 3, n=13)</p> <p>Cincinnati Score:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subjektive Bewertung durch den Patienten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alle: Im Vergleich zum Ausgangswert nach 6, 12 und 24 Monaten signifikante Verbesserung (p &lt; 0.05)</li> <li>○ Gruppe 1: Im Vergleich zum Ausgangswert nach 6, 12 und 24 Monaten signifikante Verbesserung (p &lt; 0.05)</li> <li>○ Gruppe 2: Im Vergleich zum Ausgangswert nach 6, 12 und 24 Monaten signifikante Verbesserung (p &lt; 0.05)</li> </ul> </li> <li>• Bewertung durch den Arzt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alle: Im Vergleich zum Ausgangswert nach 6 und 24 Monaten signifikante Verbesserung (p &lt; 0.05) bei der Bewertung durch den Arzt (Anstieg von 4.0 auf 6.0)</li> <li>○ Gruppe 1: Im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Monaten signifikante Verbesserung (p &lt; 0.05)</li> <li>○ Gruppe 2: Im Vergleich zum Ausgangswert nach 6 und 24 Monaten signifikante Verbesserung (p &lt; 0.05)</li> </ul> </li> </ul> <p>Lysholm Score:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle: Im Vergleich zum Ausgangswert nach 3, 6, 12 und 24 Monaten signifikante Verbesserung (p &lt; 0.007)</li> <li>• Gruppe 1: Im Vergleich zum Ausgangswert nach 3, 6, 12 und 24 Monaten signifikante Verbesserung (von 46.0 auf 81.0 Punkte, p &lt; 0.007)</li> <li>• Gruppe 2: Im Vergleich zum Ausgangswert nach 3, 6, 12 und 24 Monaten signifikante Verbesserung (von 47.0 auf 78.5 Punkte, p &lt; 0.007)</li> </ul> <p>Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle: Im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Monaten signifikante Verbesserung (p &lt; 0.05) bei der Bewertung durch den Patienten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schmerzen (Steigerung von 64.3 auf 78.2 Punkte)</li> <li>○ Symptome (68.2 auf 78.9 Punkte)</li> <li>○ ADL (67.6 auf 80.6 Punkte)</li> <li>○ Sport (25.8 auf 45.7 Punkte)</li> <li>○ Lebensqualität (26.9 auf 52.9 Punkte)</li> </ul> </li> <li>• Gruppe 1: Im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Monaten signifikante Verbesserung (p &lt; 0.05) bei der Bewertung durch den Patienten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lebensqualität (28.4 auf 52.9 Punkte)</li> </ul> </li> <li>• Gruppe 2: Im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Monaten signifikante Verbesserung (p &lt; 0.05) bei der Bewertung durch den Patienten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schmerzen (61.4 auf 80.1 Punkte)</li> </ul> </li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Symptome (64.0 auf 78.4 Punkte)</li> <li>○ Lebensqualität (23.6 auf 52.8 Punkte)</li> </ul> <p>IKDC SF-36:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle: Im Vergleich zum Ausgangswert nach 6, 12 und 24 Monaten signifikante Verbesserung (<math>p &lt; 0.05</math>) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Physical functioning (42.8 auf 64.6)</li> <li>○ Role limitations (25.7 auf 53.6)</li> <li>○ Bodily pain (38.9 auf 61.6)</li> <li>○ General Health problems (62.0 auf 70.6)</li> <li>○ Social functioning (59.5 auf 77.5)</li> </ul> </li> <li>• Gruppe 1: Im Vergleich zum Ausgangswert (Zeitraum nicht explizit erwähnt, wohl ebenfalls nach 6, 12 und 24 Monaten) signifikante Verbesserung (<math>p &lt; 0.05</math>) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Physical functioning (44.8 auf 62.6)</li> <li>○ Bodily pain (39.0 auf 61.3)</li> <li>○ Social functioning (61.9 auf 78.8)</li> </ul> </li> <li>• Gruppe 2: Im Vergleich zum Ausgangswert (Zeitraum nicht explizit erwähnt, wohl ebenfalls nach 6, 12 und 24 Monaten) signifikante Verbesserung (<math>p &lt; 0.05</math>) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Physical functioning (38.8 auf 68.3)</li> <li>○ Role limitations (10.4 auf 52.1)</li> <li>○ Bodily pain (38.8 auf 62.2)</li> <li>○ Social functioning (at 3 months impaired, improvement form 6 months to 2 years)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Weitere Ergebnisse:</u></p> <p>Eine weitere Auswertung erfolgt anhand von radiologisch gesicherten osteoarthritischen Defekten (Kellgren-Lawrence-Score <math>&gt; 2</math>) bei 22 von 79 Patienten. Hierbei zeigen sich signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Ausgangswert für den Cincinnati Kneescore (Patient und Arzt, <math>p &lt; 0.0001</math> bzw <math>p &lt; 0.0074</math>) sowie den Lysholm-Score (<math>p &lt; 0.0001</math>).</p> <p>Arthroskopische Nachuntersuchung (bei 14 von 79 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplette Deckung des Defektes mit Knorpel</li> <li>• Vom Aspekt her hyalinartiger Knorpel</li> </ul> <p>MRT nach 6 und 12 Monaten (nicht differenziert):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gute Defektfüllung und Integration in die Umgebung</li> <li>• Gute Verbindung zum darunterliegenden Knochen</li> <li>• Kein subchondrales Oedem</li> </ul> <p>Histologische Untersuchung (n=4):</p> <p>Biopsie nach 9-12 Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Entwicklung zu einem hyalinen Reparaturgewebe befindlich (n=3)</li> <li>• Mischgewebe mit hyalinen und faserknorpeligen Anteilen (n=1)</li> </ul>
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

23	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	Unerwünschte Therapiewirkungen werden nicht direkt benannt. Berichtet wird über: 5 Re-Operationen (zusätzlich zu den o.g. Second-look Arthroskopien): Synovialektomien (n=2), Debridement (n=1), Knieendoprothese (n=1), Entfernung des Knorpeltransplantats (n=1). Es bleibt unklar, ob diese Ereignisse direkt mit der Prüfintervention zusammenhängen.
24	<b>Fazit der Autoren</b>	Die vorliegende Studie unterstützt die Anwendung der matrix-assoziierten ACI (BioSeed-C) bei posttraumatischen und arthrotischen Knorpeldefekten des Kniegelenkes. Nach einem Zeitraum von zwei Jahren kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Werte in etablierten klinischen Outcome-Scores. Weitere Langzeitstudien müssen jedoch eruieren, ob die Methode geeignet ist, den Zeitpunkt eines Kniegelenkersatzes nach hinten zu verschieben.
25	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Es handelt sich um eine prospektive Fallserie mit 79 Patienten, wovon 40 für das 24 Monate Follow-Up zur Verfügung standen. Die objektiven und subjektiven Scores zeigen bei diesen Patienten eine Verbesserung der Kniefunktion und der HRQoL.</p> <p>Unter den 40 Patienten, die in die Interimsauswertung eingeschlossen wurden, befanden sich 13 mit arthrotisch bedingten Knorpeldefekten (Jäger/Wirth Score von 3). Auch bei diesen Patienten zeigten sich gute Ergebnisse, die sich zusammenfassend nicht wesentlich von der Patientengruppe mit posttraumatischen Knorpeldefekten unterschieden. Es ist jedoch wichtig anzumerken, dass es sich hierbei um lokalisierte arthrotische Knorpelschäden („focal osteoarthritic cartilage defects“) und nicht etwa um eine ausgeprägte Gonarthrose gehandelt hat.</p> <p>Kritisch ist anzumerken, dass bei den 5 re-operierten Patienten unklar ist, ob diese Patienten in die weitere Untersuchung eingeschlossen wurden. Die hohe Rate der zeitgleich mit der matrixassoziierten ACI durchgeführten Eingriffe (30 von 79) erschwert eine ausschließliche Zuordnung der Effekte zur Prüfintervention.</p> <p>Die vorliegende Arbeit stellt einen relevanten Beitrag bzgl. der Machbarkeit des Verfahrens der matrixassoziierten ACI dar. Es konnte gezeigt werden, dass die Komplikationsrate bei 40 Patienten gering ist. Aufgrund des recht kurzen Follow-ups von 24 Monaten kann keine Aussage über die Langzeitwirkung dieses Verfahrens gemacht werden.</p> <p>Die Studie ist auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar.</p> <p>Die Studie spielt bei der Beantwortung der Fragestellung eine Rolle.</p>

7.4.2 Literatur, die für den Entscheidungsprozess nicht berücksichtigt wurde

1	Quelle	<b>Basad E, Sturz H, Steinmeyer J.</b> Treatment of chondral defects with MACI or microfracture. First results of a comparative clinical study. Orthopadische Praxis 2004; 40 (1): 6-10.  <b>Peer review: Nein</b>												
2	Studientyp	Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe												
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Ib: Randomisierte klinische Studien												
4	Bezugsrahmen	Keine Konflikte												
5	Indikation	Isolierter chondraler oder osteochondraler Defekt												
6	Fragestellung Zielsetzung	Vergleich zwischen matrixassoziierter ACI (ACI-M) und Microfracture												
<b>Population</b>														
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter 18 bis 50 Jahre, Durchschnitt 33 Jahre</li> <li>• Isolierter chondraler oder osteochondraler Defekt (&gt; 2 cm<sup>2</sup> bis 10 cm<sup>2</sup>) des Kniegelenks</li> <li>• Kondyläre und retropatellare Lokalisation</li> </ul> <u>Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Instabiles Kniegelenk</li> <li>• totale Menishektomie</li> <li>• Varus- oder Valgusdeformitäten sowie andere Gelenk- bzw. Skeletterkrankungen, z.B. Osteonekrosen, Chondrokalzinose, Arthrose, rheumatoide Arthritis</li> <li>• Allergien gegen Gentamycin, bovine oder porcine Produkte</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Übergewicht (BMI &gt; 30)</li> </ul> Beschreibung der Patientenpopulation <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">ACI-M</th> <th style="text-align: center;">Mikrofracture</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Körpergröße</td> <td style="text-align: center;">175 cm</td> <td style="text-align: center;">177 cm</td> </tr> <tr> <td>Gewicht</td> <td style="text-align: center;">78,3 kg</td> <td style="text-align: center;">88 kg</td> </tr> <tr> <td>Defektgröße</td> <td style="text-align: center;">3,8 cm<sup>2</sup></td> <td style="text-align: center;">4,2 cm<sup>2</sup></td> </tr> </tbody> </table>		ACI-M	Mikrofracture	Körpergröße	175 cm	177 cm	Gewicht	78,3 kg	88 kg	Defektgröße	3,8 cm <sup>2</sup>	4,2 cm <sup>2</sup>
	ACI-M	Mikrofracture												
Körpergröße	175 cm	177 cm												
Gewicht	78,3 kg	88 kg												
Defektgröße	3,8 cm <sup>2</sup>	4,2 cm <sup>2</sup>												
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	46 Patienten wurden behandelt.												
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	46 Patienten wurden behandelt. Für 19 Patienten (10 ACI-M, 9 Mikrofracture) liegen Einjahresergebnisse vor.												
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Nicht ersichtlich												
<b>Intervention</b>														
11	Prüfintervention	matrixassozierte ACI												



12	Vergleichsintervention	Microfracture
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Entfällt
14	Studiendesign	Vergleichsstudie
15	Zahl der Zentren	Ein Zentrum
16	Randomisierung	Es wurde angegeben, dass randomisiert wurde, die Randomisierung wurde nicht beschrieben. Es wird zusätzlich erwähnt, dass angestrebt wurde, eine möglichst gleiche Verteilung der mittleren Defektgröße auf beide Gruppen zu erreichen, soweit dies im Rahmen der Randomisierung möglich gewesen sei.
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Follow-Up 3, 6, 12 Monate
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<p>Klinisch: Operation und Nachuntersuchung erfolgte durch den gleichen Studienarzt; jeweils 6-7 Arzt-Patienten-Kontakte bis Studienende.</p> <p>Evaluierende Scores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meyers Score: bewertet Schmerz, Gang, Bewegungsausmaß</li> <li>• Lysholm-Gillquist Score: bewertet u. a. Kniebandinstabilität, Schmerz, subjektiv empfundene Instabilität</li> <li>• Tegner-Lysholm Score: Aktivitätsscore</li> <li>• International Knee Documentation Committee (IKDC) Score: berücksichtigt subjektive Einschätzung und klinische Parameter; wurde in modifizierter Form herangezogen</li> </ul> <p>Zusätzlich MRT: jeweils zum Zeitpunkt des Eingriffs, nach 3, 6 und 12 Monaten.</p>
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Entfällt

<p>22 Ergebnisse</p>	<p>Vgl. Tabelle II, S. 9 Der IKDC-Score vor und ein Jahr nach der Therapie mit ACI-M (N=10) und MFX (N=9):</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>IKDC-Score</th> <th>Grad I</th> <th>Grad II</th> <th>Grad III</th> <th>Grad IV</th> <th>Nicht bestimmt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>präop.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>MACI</td> <td>3,1 %</td> <td>12,5 %</td> <td>64,9 %</td> <td>37,5 %</td> <td>0,0 %</td> </tr> <tr> <td>MFX</td> <td>0,0 %</td> <td>7,7 %</td> <td>46,2 %</td> <td>46,2 %</td> <td>0,0%</td> </tr> <tr> <td>1 Jahr postop.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>MACI</td> <td>60,0 %</td> <td>30,0 %</td> <td>10,0 %</td> <td>0,0 %</td> <td>0,0 %</td> </tr> <tr> <td>MFX</td> <td>20,0 %</td> <td>20,0 %</td> <td>40,0 %</td> <td>10,0 %</td> <td>10,0 %</td> </tr> </tbody> </table>	IKDC-Score	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Nicht bestimmt	präop.						MACI	3,1 %	12,5 %	64,9 %	37,5 %	0,0 %	MFX	0,0 %	7,7 %	46,2 %	46,2 %	0,0%	1 Jahr postop.						MACI	60,0 %	30,0 %	10,0 %	0,0 %	0,0 %	MFX	20,0 %	20,0 %	40,0 %	10,0 %	10,0 %
		IKDC-Score	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Nicht bestimmt																																					
		präop.																																										
MACI	3,1 %	12,5 %	64,9 %	37,5 %	0,0 %																																							
MFX	0,0 %	7,7 %	46,2 %	46,2 %	0,0%																																							
1 Jahr postop.																																												
MACI	60,0 %	30,0 %	10,0 %	0,0 %	0,0 %																																							
MFX	20,0 %	20,0 %	40,0 %	10,0 %	10,0 %																																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th>IKDC-Score</th> <th>Grad I</th> <th>Grad II</th> <th>Grad III</th> <th>Grad IV</th> <th>Nicht bestimmt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>präop.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>MACI</td> <td>3,1 %</td> <td>12,5 %</td> <td>64,9 %</td> <td>37,5 %</td> <td>0,0 %</td> </tr> <tr> <td>MFX</td> <td>0,0 %</td> <td>7,7 %</td> <td>46,2 %</td> <td>46,2 %</td> <td>0,0%</td> </tr> <tr> <td>1 Jahr postop.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>MACI</td> <td>60,0 %</td> <td>30,0 %</td> <td>10,0 %</td> <td>0,0 %</td> <td>0,0 %</td> </tr> <tr> <td>MFX</td> <td>20,0 %</td> <td>20,0 %</td> <td>40,0 %</td> <td>10,0 %</td> <td>10,0 %</td> </tr> </tbody> </table>	IKDC-Score	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Nicht bestimmt	präop.						MACI	3,1 %	12,5 %	64,9 %	37,5 %	0,0 %	MFX	0,0 %	7,7 %	46,2 %	46,2 %	0,0%	1 Jahr postop.						MACI	60,0 %	30,0 %	10,0 %	0,0 %	0,0 %	MFX	20,0 %	20,0 %	40,0 %	10,0 %	10,0 %		
IKDC-Score	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Nicht bestimmt																																							
präop.																																												
MACI	3,1 %	12,5 %	64,9 %	37,5 %	0,0 %																																							
MFX	0,0 %	7,7 %	46,2 %	46,2 %	0,0%																																							
1 Jahr postop.																																												
MACI	60,0 %	30,0 %	10,0 %	0,0 %	0,0 %																																							
MFX	20,0 %	20,0 %	40,0 %	10,0 %	10,0 %																																							
<p>Abb. 4: Einzelverläufe der mit MACI behandelten Patienten unter Verwendung des Lysholm-Gillquist Score (N=10)</p> <p>Abb. 5: Einzelverläufe der mit MFX behandelten Patienten unter Verwendung des Lysholm-Gillquist Score (N=9)</p>																																												
<p>23</p>	<p><b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b></p>	<p>Nicht berichtet</p>																																										
<p>24</p>	<p><b>Fazit der Autoren</b></p>	<p>Die frühen, gegenüber der Microfracture besseren, guten bis sehr guten klinischen Ergebnisse können derzeit nur als Interimsanalyse gewertet werden. Weitere Untersuchungen mit einer größeren Patientenzahl und über einen längeren Zeitraum werden als notwendig angesehen.</p>																																										

<p>25</p>	<p><b>Abschließende Bewertung</b></p>	<p>Es handelt sich um eine Vergleichsstudie, im Sinne einer Interimsanalyse, die matrixassoziierte ACI mit Microfracture vergleicht und gravierende methodische Mängel aufweist.</p> <p>Methodische Mängel sind:</p> <p>Unklares Studiendesign, unklare Randomisierung, unvollständige Berichte über Patientengruppen.</p> <p>Es wurden modifizierte Scores (IKDC) verwendet, deren Validität somit unklar ist. Zusätzlich wurde ein eingeschränkt empfindlicher Score (Lysholm-Gillquist) verwendet.</p> <p>Nur geringe Patientenzahl nach 1-Jahres-Follow-Up, hohe Anzahl von unklaren Patienten Drop-outs (27/46).</p> <p>Aufgrund der beschriebenen gravierenden methodischen Mängel spielt diese Studie bei der Beantwortung der Fragestellung keine Rolle.</p>
-----------	-------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Quelle	Kurzauswertung
<p><b>Andereya S, Maus U, Gavenis K, Gravius S, Stanzel S, Muller-Rath R, Miltner O, Mumme T, Schneider U.</b> Die Behandlung femoropatellarer Knorpelschaden mit einem dreidimensionalen Kollagengel: Klinische Ergebnisse im Zwei-Jahres-Verlauf. [Treatment of patellofemoral cartilage defects utilizing a 3D collagen gel: two-year clinical results]. Z Orthop Unfall 2007; 145 (2): 139-45.</p>	<p>Fallserie mit insgesamt 14 Patienten.</p> <p>Defektdeckung femoropatellarer Knorpelschäden mit einem 3D-Kollagengel (CaRes™ d. Fa. Arthro Kinetics, eine Kollagen Typ I Matrix). Insgesamt 14 Patienten: 13 mit retropatellaren Defekten, 1 mit einem Defekt auf der Trochlea. Mittleres Alter 27,6 Jahre. Mittlere Defektgröße 5 cm<sup>2</sup>. Follow-Up nach 2 Jahren. Follow-Up mit IKDC- und ICRS-Score. Der ICRS verbesserte sich von 0/14 auf 11/14. Der IKDC stieg von 32,4 auf 67,8.</p> <p>Limitierungen: zwei Patienten mit BMI oberhalb der Herstellerempfehlung, bei 4 Patienten wurde die Defektzone nicht nur mit der Matrix gefüllt, sondern auch noch mit einer Kollagenmembran übernäht.</p>
<p><b>Bachmann G, Basad E, Lommel D, Steinmeyer J.</b> Die MRT in der Verlaufskontrolle nach matrixgestuetzer autologer Chondrozytenimplantation (matrixassoziierte ACI) und Mikrofrakturierung. [MRI in the follow-up of matrix-supported autologous chondrocyte transplantation (MACI) and microfracture]. Radiologe 2004; 44 (8): 773-82.</p>	<p>Die Studie stellt lediglich die radiologischen Ergebnisse (MRT) im Rahmen der Verlaufskontrollen ausführlich dar. Auf die klinischen Ergebnisse wird nur cursorisch verwiesen. Diese Ergebnisse wurden von Basad et al. 2004 publiziert.</p>
<p><b>Bartlett W, Gooding CR, Carrington RW, Skinner JA, Briggs TW, Bentley G.</b> Autologous chondrocyte implantation at the knee using a bilayer collagen membrane with bone graft: a preliminary report. J Bone Joint Surg (Br) 2005; 87 (3): 330-2.</p>	<p>Es handelt sich um einen Frühreport zu einer Fallserie mit acht Patienten.</p> <p>Die Autoren berichten über 8 Patienten mit tiefen osteochondralen Defekten, die mit einer modifizierten Petterson-ACI-Periost-Sandwich-Technik mit zwei Kollagenmembranen mit Knochen-Transplantat operiert wurden.</p>
<p><b>Bartlett W, Gooding CR, Skinner JA, Carrington RWJ, Flanagan AM, Briggs TW, Bentley G.</b> A prospective randomised study type i/iii collagen covered autologous chondrocyte implantation (aci-c) versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee [Abstract]. Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume 2006; 88 (Suppl 1): 114.</p>	<p>Kongressbeitrag in Bezug auf die Studie Bartlett et al. JBJS 2005:87-B:640-5 (siehe vorhandenen Bewertungsbogen)</p>

<p><b>Basad E.</b> Comparison of Outcomes of Collagen Material for MACI® and Outcomes of Microfracture in the Surgical Treatment of Traumatic Cartilage Lesions of the Knee. Interim results. ICTR Integrated Clinical Trial Report nach GCP, 2002.</p>	<p>Es handelt sich um die Darstellung einer laufenden Studie, bei der matrixassoziierte ACI und Microfraktur bei traumatischen Knorpelläsionen des Knies miteinander verglichen werden. Diese Publikation scheint in dieser Form nicht in einem Journal veröffentlicht worden zu sein, sondern erweckt eher den Anschein einer Meldung an ein Studienregister. Die darin enthaltenden Angaben lassen vermuten, dass Teilergebnisse dieser Studie in der Publikation Basad et al. 2004 veröffentlicht wurden.</p>
<p><b>Cherubino P, Grassi FA, Bulgheroni P, Ronga M.</b> Autologous chondrocyte implantation using a bilayer collagen membrane: a preliminary report. J Orthop Surg (Hong Kong) 2003; 11 (1): 10-5.</p>	<p>Es handelt sich um eine Fallserie mit 13 Patienten, davon wurden Daten von sechs Patienten basierend auf einem 6-Monatsfollow-Up ausgewertet.</p>
<p><b>Marcacci M, Zaffagnini S, Kon E, Visani A, Iacono F, Loreti I.</b> Arthroscopic autologous chondrocyte transplantation: technical note. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2002; 10 (3): 154-9.</p>	<p>In dieser Studie werden ausführlich technische Aspekte einer neuen Operationsmethode nämlich der arthroskopischen matrixassoziierten ACI dargestellt und nur cursorisch über ausgewählte Ergebnisse der 16 behandelten Patienten berichtet. Schlussfolgerungen zur Methode der matrixassoziierten ACI können nicht gezogen werden.</p>
<p><b>Marlovits S, Striessnig G, Kutscha-Lissberg F, Resinger C, Aldrian SM, Vecsei V, Trattnig S.</b> Early postoperative adherence of matrix-induced autologous chondrocyte implantation for the treatment of full-thickness cartilage defects of the femoral condyle. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2005; 13 (6): 451-7.</p>	<p>Es werden die kernspintomographischen Ergebnisse von 16 mittels matrixassoziierten ACI therapierten Patienten nach einer sehr kurzen postoperativen Zeit (4 - 6 Wochen) dargestellt. Es werden keine klinischen Ergebnisse berichtet. Schlussfolgerungen zur Methode der matrixassoziierten ACI können nicht gezogen werden.</p>
<p><b>Pavesio A, Abatangelo G, Borrione A, Brocchetta D, Hollander AP, Kon E, Torasso F, Zanasi S, Marcacci M.</b> Hyaluronan-based scaffolds (Hyalograft C) in the treatment of knee cartilage defects: preliminary clinical findings. Novartis Found Symp 2003; 249: 203-17; discussion 229-33, 234-8, 239-41.</p>	<p>Es handelt sich um eine Fallserie mit unklarem Studiensetting. Vermutlich finden sich dieselben Daten in der Studie von Marcacci et al. 2005.</p>

<p><b>Podskubka A, Povýsil C, Kubes R, Sprindrich J, Sedláček R.</b> Osetření hlubokých defektu chrupavky kolena transplantací autologních chondrocytu fixovaných na nosici z esteru kyseliny hyaluronové (Hyalograft C). [Treatment of deep cartilage defects of the knee with autologous chondrocyte transplantation on a hyaluronic acid ester scaffolds (Hyalograft C)]. Acta Chir Orthop Traumatol Cech 2006; 73 (4): 251-62.</p>	<p>Die Publikation ist in tschechischer Sprache verfasst.</p> <p>Aus dem englischen Abstract sind folgende Angaben zu entnehmen:</p> <p>Fallserie über 8 Patienten (7m, 1w)</p> <p>Mittlere Defektgröße 3,9cm<sup>2</sup></p> <p>Follow-Up nach 9 Monaten:</p> <p>IKDC QoL von 46 auf 74</p> <p>KOOS von 35 auf 70</p> <p>Lysholm 61-83</p> <p>Kein Transplantatversagen</p>
<p><b>Trattnig S, Ba-Ssalamah A, Pinker K, Plank C, Vecsei V, Marlovits S.</b> Matrix-based autologous chondrocyte implantation for cartilage repair: Noninvasive monitoring by high-resolution magnetic resonance imaging. Magn Reson Imaging 2005; 23 (7): 779-87.</p>	<p>Die Studie untersucht die High resolution MRI als eine nicht invasive Methode zur Beurteilung der Knorpelreifung bei der matrixassoziierten ACI. Aus diesem Grunde ist die Studie für die Methodenbewertung der matrixassoziierten ACI nicht relevant und wird deshalb nicht berücksichtigt.</p>
<p><b>Trattnig S, Pinker K, Krestan C, Plank C, Millington S, Marlovits S.</b> Matrix-based autologous chondrocyte implantation for cartilage repair with HyalograftC: two-year follow-up by magnetic resonance imaging. Eur J Radiol 2006; 57 (1): 9-15.</p>	<p>Siehe Bewertung zu Trattnig et al. 2005, augenscheinlich gleiche Studie.</p>

<p><b>Zheng MH, Willers C, Kirilak L, Yates P, Xu J, Wood D, Shimmin A.</b> Matrix-Induced Autologus Chondrcyte Implantation (MACI): Biological and Histological Assessment. <i>Tissue Engineering.</i> 2007; 13 (4): 737-746</p>	<p>Retrospektive histologische Arbeit anhand von 11 zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach MACI-Anwendung gewonnenen Knorpelbiopsien. Gesamtkollektiv: 56 Patienten, hiervon gaben jedoch nur 11 ihre Zustimmung zu einer Biopsie. Der Zeitpunkt der Biopsieentnahme variierte von 48 Stunden bis 24 Monaten. Die dazu durchgeführten Arthroskopien waren aufgrund begleitender Erkrankungen bzw. bei Revisionen notwendig.</p> <p>Klinische Daten, etwa zur Gelenkfunktion werden nicht angegeben. Die Beschreibung der histologischen, immunhistochemischen, elektronenmikroskopischen und RT-PCR Untersuchungen erfolgt deskriptiv. Eine Vergleichsintervention ist nicht angegeben.</p> <p>Im Ergebnis beschreibt die Studie eine Formation von Knorpelähnlichem Gewebe bereits nach 21 Tagen sowie eine 75% Regeneration zu hyalinähnlichem Knorpel nach 6 Monaten. Im Fazit bewerten die Autoren das Ergebnis dahingehend, dass die Methode MACI im Vergleich zu den Alternativtherapien aufgrund der hochwertigen Knorpelbildung eine verbesserte Alternative darstellt.</p> <p>Hinsichtlich der Nutzenbewertung kann diese Arbeit jedoch aufgrund der unsystematisch gewonnen Biopsien ohne Vergleichsintervention keinen wesentlichen Beitrag leisten.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## **C SEKTORBEZOGENE BEWERTUNG VON WIRTSCHAFTLICHKEIT UND NOTWENDIGKEIT IM VERSORGUNGSKONTEXT SOWIE BESCHLUSSEMPFEHLUNG**

Beratung des Unterausschusses „Methodenbewertung“

### **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie Beschlussempfehlung</b> .....	<b>2</b>
2.1	Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit.....	2
2.2	Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext.....	3
2.3	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V .....	3
2.4	Beschlussempfehlung .....	4
<b>3</b>	<b>Anhang (Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V)</b> .....	<b>5</b>
3.1	Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung .....	5
3.2	Beschlussentwurf über QS-Maßnahmen bei ACI-M am Kniegelenk .....	7
3.3	Stellungnahme der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V.....	11



## **1 Einleitung**

Entsprechend § 14 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist im Anschluss an die sektorübergreifende und damit einheitliche Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext durchzuführen. Diese Aufgabe wurde durch den Unterausschuss Methodenbewertung (stationär) und ab 28.10.2008 durch den sektorübergreifenden Unterausschuss Methodenbewertung<sup>14</sup> nach Vorbereitung durch die Arbeitsgruppe ACI bearbeitet.

## **2 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie Beschlussempfehlung**

### **2.1 Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit**

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne Anwendung der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes des Verfahrens für die Patientinnen und Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Hier war wesentlich zu berücksichtigen, dass sich aufgrund der vorliegenden Daten zur Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Knorpelschäden am Kniegelenk eventuelle Unterschiede oder Gleichheit des Nutzens unterschiedlicher Verfahren und damit der Stellenwert der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation noch nicht abschließend bewerten lassen.

Vor dem Hintergrund, dass mit der Aussetzung des Bewertungsverfahrens die Erwartung weiterer Erkenntnisse verbunden ist, die auch für eine gesundheitsökonomische Bewertung von Bedeutung sein können, ist daher eine abschließende Bewertung der Wirtschaftlichkeit zum jetzigen Zeitpunkt nicht sinnvoll.

---

<sup>14</sup> Gemäß § 91 SGB V i.d.F. des GKV-WSG sind die Unterausschüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Regel sektorenübergreifend zu gestalten. Der sektorenübergreifende Unterausschuss Methodenbewertung hat sich am 28.10.2008 konstituiert.

## **2.2 Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext**

Für die Bewertung der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-M) bei der Behandlung von Knorpeldefekten des Kniegelenkes, die bis zum subchondralen Knochen reichen, bzw. bei Osteochondrosis dissecans am Kniegelenk wurden die wissenschaftlichen Veröffentlichungen, die in den einschlägigen Datenbanken zu diesem Thema geführt werden und bis Dezember 2007 recherchiert wurden, gesichtet und ausgewertet. Die Studienlage zur ACI-M kann derzeit folgendermaßen zusammengefasst werden: Die größte Zahl der identifizierten Studien ist dem Bereich der Fallserien mit begrenzter Aussagekraft zuzuordnen. Es wurde eine randomisierte Studie bewertet, die für die ACI-M ähnliche Behandlungsergebnisse wie bei der konventionellen ACI zeigen konnte. Zudem ist derzeit kein Therapieverfahren als Standardverfahren allgemein anerkannt. Die vorliegenden Informationssynthesen beinhalten zumeist noch keine abschließende Bewertung der Methode. Die Studienergebnisse erlauben bisher keine abschließende Aussage über den Stellenwert der ACI-M am Kniegelenk. Weitere Daten zum Nutzen der Methode wären hierzu erforderlich. Gleichwohl zeigen die geprüften Veröffentlichungen, dass die Ergebnisse der ACI-M am Kniegelenk unter Beachtung von Kontraindikationen im Hinblick auf verschiedene Funktions- und Schmerzparameter grundsätzlich positiv ausfielen.

Zusammenfassend stellt sich die ACI-M gegenwärtig als eine relativ junge, zugleich aber viel versprechende Therapiealternative (im Vergleich z. B. zu Mosaikplastik, Mikrofrakturierung, konservativer Behandlung oder dem natürlichen Verlauf) und somit relevante Innovation dar. Es handelt sich somit um eine Methode gemäß § 21 Abs. 4 VerfO, bei der noch keine ausreichende Evidenz vorliegt, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können.

## **2.3 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V**

Der Bundesärztekammer wurden mit Schreiben vom 22.09.2008 der Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung des Unterausschusses Methodenbewertung vom 12.09.2008 (vgl. Anhang C, 3.1), der Themengruppenbericht (vgl. Teil B) sowie der Beschlussentwurf zu den QS-Maßnahmen zur Stellungnahme übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 20.10.2008 eine Stellungnahme abgegeben (vgl. Anhang C, 3.3).

Die Bundesärztekammer verweist in ihrer Stellungnahme v. a. auf die Ausführungen ihrer Stellungnahme vom 17.11.2006 zur kollagen- und periostgedeckten ACI (ACI-C und ACI-P). Sie nimmt zustimmend zur Kenntnis, dass Patientinnen und Patienten vorerst weiterhin bei gegebener Indikation im Rahmen der GKV mit der Methode ACI-M behandelt werden können. In Bezug auf Regelungen zur ärztlichen Qualifikation der Anwenderinnen und Anwender der ACI-M sieht die BÄK die Facharztqualifikation als ausreichend an. Die Stellungnahme der Bundesärztekammer wurde in die weiteren Beratungen einbezogen.

## **2.4 Beschlussempfehlung**

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem Abschnitt C der Verfahrensordnung empfiehlt der Unterausschuss Methodenbewertung dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 SGB V folgende Entscheidung:

Die Beschlussfassung zur Methode der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk im Rahmen einer Krankenhausbehandlung wird gemäß § 21 Absatz 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum 30. Juni 2014 ausgesetzt.

### 3 Anhang (Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V)

#### 3.1 Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung

Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation (ACI-M); Lokalisation: Kniegelenk  
sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext  
gem. § 14 (1) VerfO G-BA und Beschlussvorschlag

**Beratungsstand UA: 12.09.2008**

#### **Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext**

##### **Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit**

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne Anwendung der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk (ACI-M) sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes des Verfahrens für die Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Hier war wesentlich zu berücksichtigen, dass sich aufgrund der vorliegenden Daten zur Behandlung der Patienten mit Knorpelschäden am Kniegelenk eventuelle Unterschiede oder Gleichheit des Nutzens unterschiedlicher Verfahren und damit der Stellenwert der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation noch nicht abschließend bewerten lassen.

Vor dem Hintergrund, dass mit der Aussetzung des Bewertungsverfahrens die Erwartung weiterer Erkenntnisse verbunden ist, die auch für eine gesundheitsökonomische Bewertung von Bedeutung sein können, ist daher eine abschließende Bewertung der Wirtschaftlichkeit zum jetzigen Zeitpunkt nicht sinnvoll.

### **Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext**

Für die Bewertung der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-M) bei der Behandlung von Knorpeldefekten des Kniegelenkes, die bis zum subchondralen Knochen reichen, bzw. bei Osteochondrosis dissecans am Kniegelenk wurden die wissenschaftlichen Veröffentlichungen, die in den einschlägigen Datenbanken zu diesem Thema geführt werden und bis Dezember 2007 recherchiert wurden, gesichtet und ausgewertet. Die Studienlage zur ACI-M kann derzeit folgendermaßen zusammengefasst werden: Die größte Zahl der identifizierten Studien ist dem Bereich der Fallserien mit begrenzter Aussagekraft zuzuordnen. Es wurde eine randomisierte Studie bewertet, die für die ACI-M ähnliche Behandlungsergebnisse wie bei der konventionellen ACI zeigen konnte. Zudem ist derzeit kein Therapieverfahren als Standardverfahren allgemein anerkannt. Die vorliegenden Informationssynthesen beinhalten zumeist noch keine abschließende Bewertung der Methode. Die Studienergebnisse erlauben bisher keine abschließende Aussage über den Stellenwert der ACI-M am Kniegelenk. Weitere Daten zum Nutzen der Methode wären hierzu erforderlich. Gleichwohl zeigen die geprüften Veröffentlichungen, dass die Ergebnisse der ACI-M am Kniegelenk unter Beachtung von Kontraindikationen im Hinblick auf verschiedene Funktions- und Schmerzparameter grundsätzlich positiv ausfielen.

Zusammenfassend stellt sich die ACI-M gegenwärtig als eine relativ junge, zugleich aber viel versprechende Therapiealternative (im Vergleich z. B. zu Mosaikplastik, Mikrofrakturierung, konservativer Behandlung oder dem natürlichen Verlauf) und somit relevante Innovation dar. Es handelt sich somit um eine Methode gemäß § 21 Abs. 4 VerFO, bei der noch keine ausreichende Evidenz vorliegt, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können.

Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation (ACI-M); Lokalisation: Kniegelenk

sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. § 14 (1) VerFO G-BA und Beschlussvorschlag

### **Beschlussvorschlag**

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem Abschnitt C der Verfahrensordnung empfiehlt der Unterausschuss Methodenbewertung dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 SGB V folgende Entscheidung:

Die Beschlussfassung zur Methode der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk im Rahmen einer Krankenhausbehandlung wird gemäß § 21 Absatz (4) der Verfahrensordnung bis zum XXXX ausgesetzt.

### 3.2 Beschlusssentwurf über QS-Maßnahmen bei ACI-M am Kniegelenk

Beratungsstand UA Methodenbewertung (12.09.2008)

Überarbeitungshinweise gelb markiert

#### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**

gemäß  
§ 21 Abs. 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat im Rahmen der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 137c SGB V in seiner Sitzung am xx.xx.xxxx folgenden Beschluss gefasst:

**„Beschluss  
über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der  
matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation  
am Kniegelenk (ACI-M)“**

vom xx.xx.xxxx

Inkrafttreten am xx.xx.xxxx

Beratungsstand UA Methodenbewertung (12.09.2008)

### § 1 Grundlage und Zweck des Beschlusses

(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur „matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk (ACI-M)“ die Beschlussfassung gemäß § 21 Abs. 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum **xx.xx.xxxx (Vorschlag für Dauer der Aussetzung: 8 Jahre, parallel zu ACI)** aus.

(2) Die Aussetzung wird gemäß § 21 Abs. 4 Spiegelstrich 2 Satz 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses mit Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung sowie an die Dokumentation verbunden.

(3) Der Beschluss beinhaltet verbindliche Anforderungen (Anlage I), die von allen Krankenhäusern, die die Methode ACI-M am Kniegelenk zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen, zu erfüllen sind. Die Vorgaben beruhen auf einem Expertenkonsens.

(4) Der Beschluss beinhaltet weiterhin Anforderungen (Anlage II), die zwischen Krankenkassen und Krankenhäusern zusätzlich auf freiwilliger Basis vereinbart werden können.

(5) Ziel des Beschlusses ist eine qualitätsgesicherte Versorgung in diesem Leistungsbereich zu gewährleisten.

(6) Die Durchführung klinischer Studien bleibt von diesem Beschluss unberührt.

### § 2 Gegenstand der Regelung

Der Beschluss regelt die Anforderungen an die Qualität und die Dokumentation für die Erbringung der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk. Besonderes Merkmal des Verfahrens, welches Gegenstand dieser Regelung ist, ist die Einbringung der Chondrozyten in den Defekt mittels einer Trägersubstanz („Matrix“) aus verschiedenen Biomaterialien. Der Beschluss gilt nicht für andere Verfahren der autologen Chondrozytenimplantation (ACI-C, ACI-P) und andere Lokalisationen als dem Kniegelenk.

### § 3 Verbindliche Anforderungen an die Qualität und Dokumentation

(1) Die verbindlichen Anforderungen an die Strukturqualität, sowie an die Dokumentation werden in der Anlage I zu diesem Beschluss vorgegeben. Die Anlage ist Bestandteil dieses Beschlusses.

(2) Ziel ist eine qualitätsgesicherte Versorgung der Patienten. Diese geht damit einher, dass in weniger als 10 % der Fälle von dem Kriterium

- Arthrosegrad nicht größer II nach Kellgren und Lawrence

und in insgesamt weniger als 10 % der Fälle von den Kriterien

- Achsabweichung (varus bei betroffener medialer Kondyle oder valgus bei betroffener lateraler Kondyle) im betroffenen Kniegelenk zum Zeitpunkt der Implantation der Knorpelzellen nicht größer 5 Grad von der physiologischen Achse
- Bandinstabilität nicht größer 1. Grades nach Lachman im betroffenen Kniegelenk zum Zeitpunkt der Implantation der Zellen

Beratungsstand UA Methodenbewertung (12.09.2008)

abgewichen wird.

Die in der Anlage I unter Abschnitt B genannten Parameter sind in der Krankenakte zu dokumentieren.

(3) Das Krankenhaus ist verpflichtet, sofern die Zellaufbereitung nicht durch das Krankenhaus selbst vorgenommen wird, mit der zellaufbereitenden Institution eine Absprache über Zielvorgaben für die Zellaufbereitung gemäß Anlage I, Abschnitt A3 zu diesem Beschluss zu treffen. Die Absprache soll auch beinhalten, dass die zellaufbereitende Institution das Krankenhaus rechtzeitig über aufgetretene Abweichungen zu den Vorgaben für die Zellaufbereitung zu informieren hat.

#### **§ 4 Anforderungen an optional durchzuführende ambulante Verlaufskontrollen und deren Dokumentation**

(1) Zur Qualitätssicherung sowie zum längerfristigen Erkenntnisgewinn über die ACI-M, können Krankenhäuser und Krankenkassen in beiderseitigem Einvernehmen und auf freiwilliger Basis ergänzende Vereinbarungen zu Verlaufskontrollen und deren Dokumentation abschließen.

(2) Anforderungen an die freiwillige Verlaufsdokumentation sowie dafür notwendigerweise zu erbringende ambulante Leistungen werden in der Anlage II zu diesem Beschluss genannt. Die Anlage ist Bestandteil dieses Beschlusses.

(3) Voraussetzung für die freiwilligen Verlaufskontrollen und deren Dokumentation durch das Krankenhaus ist eine ergänzende Vereinbarung zwischen Krankenkasse und Krankenhaus für den Leistungsbereich der ACI-M. Diese soll angemessene Regelungen zur zusätzlichen Vergütung der ergänzend ambulant erbrachten Leistungen des Krankenhauses und deren Dokumentation enthalten.

(4) Als angemessene Zeitpunkte für ambulante Verlaufskontrollen bieten sich 0,5, 2 und 5 Jahre nach dem operativen Eingriff an. Hiervon abweichende Regelungen können von den Krankenkassen und Krankenhäusern getroffen werden.

#### **§ 5 Nachweisverfahren**

(1) Der Nachweis der Erfüllung der Anforderungen mit Anlage III ist gegenüber den örtlichen Sozialleistungsträgern und der Arbeitsgemeinschaft (AG) der Sozialleistungsträger nach § 18 Abs. 2 Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) erstmals zum **xx.xx.xxxx** (gemäß Anlage I, Abschnitt A) und ab **xxxx** im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen, zumindest einmal jährlich (gemäß Anlage I, Abschnitt A und B in Verbindung mit § 3 Abs. 2), anzuzeigen.

Der Nachweis des Krankenhauses gilt nach Vorlage der ausgefüllten Anlage III gemäß Satz 1 erbracht, solange eine Prüfung nach Abs. 2 die Angaben in der Anlage III nicht widerlegt.

(2) Der Medizinische Dienst der Krankenversicherung (MDK) ist berechtigt in einzelnen Kliniken die Richtigkeit der Angaben in Anlage III vor Ort zu überprüfen. Bis spätestens 4 Wochen vor der Prüfung hat die Krankenkasse dem Krankenhaus eine Information über den Grund der Prüfung zu übermitteln.



Beratungsstand UA Methodenbewertung (12.09.2008)

**§ 6 Inkrafttreten und Gültigkeitsdauer**

Der Beschluss tritt zum **xx.xx.xxxx** in Kraft und ist bis zum **xx.xx.xxxx** gültig.

Siegburg, den **xx.xx.xxxx**

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

### 3.3 Stellungnahme der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V



## Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V über einen  
Beschluss zur matrixassoziierten autologe Chondrozytenimplantation  
(ACI-M) am Kniegelenk gemäß § 137c SGB V sowie über  
Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei ACI-M am Kniegelenk gemäß § 137  
Abs. 1 S. 1 Nr. 2 SGB V

Berlin, 20.10.2008

Stellungnahme der Bundesärztekammer

---

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 22.09.2008 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aufgefordert, eine Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V zu einem Beschlussentwurf zur matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk im Rahmen von Krankenhausbehandlungen abzugeben. Der Beschlussentwurf geht auf einen Antrag der Spitzenverbände der Krankenkassen im Jahr 2001 zurück, die Methode der autologen Chondrozytenimplantation (ACI) bzw. autologen Chondrozytentransplantation (ACT) bei der Behandlung von Knorpeldefekten, die bis zum subchondralen Knochen reichen bzw. bei Osteochondrosis dissecans, gemäß § 137c Abs. 1 SGB V zu überprüfen:

§ 137c SGB V: Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus

(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 überprüft auf Antrag des Spitzenverbandes Bund [zum Zeitpunkt der Antragsstellung: eines Spitzenverbandes der Krankenkassen], der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass die Methode nicht den Kriterien nach Satz 1 entspricht, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie.

Gemäß § 14 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA wurde für die Methode der ACI-M eine sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit sowie eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext vorgenommen. Als Ergebnis der sektorübergreifenden Bewertung wurde von der dafür beim G-BA eingerichteten Themengruppe ein Ergebnisbericht verfasst, welcher der Bundesärztekammer vorgelegt wurde. Die sektorspezifische Bewertung wurde durch den zuständigen Unterausschuss Methodenbewertung durchgeführt.

Der Bericht zur sektorübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit kommt zu dem Ergebnis, dass die ACI-M am Kniegelenk „ein junges und vielversprechendes Therapieverfahren“ darstelle, eine abschließende Bewertung derzeit aber noch nicht zweckmäßig erscheine. Der Bericht nimmt dabei Bezug auf alternative Behandlungsformen, insbesondere die Mikrofrakturierung, die ACI-P bzw. ACI-C sowie die Knorpel-Knochen-Transplantation. Bislang sei jedoch keines der genannten Verfahren als vorrangig und damit als Standardverfahren einzustufen. Dies wird mit der als „eingeschränkt“ charakterisierten Datenlage begründet. So fehle es insbesondere an Studien mit einem längeren Follow-Up sowie an größeren Fallzahlen von Patienten. Zudem handle es sich bei der Mehrzahl der verfügbaren Studien um Fallserien, lediglich eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie aus dem Jahr 2005 wurde vom G-BA identifiziert.

Die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext kommt vor diesem Hintergrund zu der Schlussfolgerung, die Beschlussfassung zur Methode der ACI-M am Kniegelenk im Rahmen einer Krankenhausbehandlung gemäß § 21 Abs. 4 der Verfahrensordnung des G-BA auszusetzen (für 8 Jahre):

Stellungnahme der Bundesärztekammer

---

§ 21 Abs. 4 VerO:

Der Gemeinsame Bundesausschuss kann bei Methoden, bei denen noch keine ausreichende Evidenz vorliegt, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass ... bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom Gemeinsamen Bundesausschuss hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann. Die Beschlussfassung soll mit Anforderungen an die Strukturqualität und an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 SGB V oder an eine der beiden sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden werden.

In den tragenden Gründen führt der G-BA aus, dass zu erwarten sei, dass Studien mit ausreichender Evidenz in naher Zukunft vorgelegt werden können. Ferner wird die Einschätzung geäußert, wonach die bisher vorliegenden Ergebnisse zur ACI-M am Kniegelenk unter Beachtung von Kontraindikationen und im Hinblick auf verschiedene Funktions- und Schmerzparameter grundsätzlich positiv ausfielen.

**Die Bundesärztekammer nimmt zu den vorgesehenen Änderungen wie folgt Stellung:**

Die vorgesehene Aussetzung des Beschlusses entspräche dem Vorgehen des G-BA für die bereits behandelte Fragestellung zur autologen Chondrozytenimplantation (ACI-C; ACI-P) am Kniegelenk. Hier hatte der G-BA mit Beschluss vom 19.12.2006 entschieden, die Beschlussfassung auszusetzen und begleitende Maßnahmen zur Qualitätssicherung verabschiedet. Die Bundesärztekammer hatte sich zum zugehörigen Beschlussentwurf mit Stellungnahme vom 17.11.2006 insofern zustimmend geäußert, als dass die Evidenzlage für oder gegen eine abschließende Entscheidung als unbefriedigend angesehen werden musste und daher die Möglichkeit zur Verbesserung der Datenlage begrüßenswert sei. Kritik hatte die Bundesärztekammer im Detail an einzelnen Punkten der Maßnahmen zur Qualitätssicherung ausgeführt, insbesondere mit Blick auf Vorgaben zur ärztlichen Qualifikation.

Der jetzige Beschlussentwurf mit seinen Anlagen entspricht im Wesentlichen dem zum 01.07.2007 in Kraft getretenen Beschluss des G-BA über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk.

Die Bundesärztekammer kann zum vorgelegten Beschlussentwurf auf ihre Stellungnahme vom 17.11.2006 zur Bewertung der autologen Chondrozytenimplantation (ACI-C; ACI-P) verweisen. Die Bundesärztekammer begrüßt, dass vorerst auch weiterhin Patienten im Rahmen der GKV die Möglichkeit erhalten, bei gegebener Indikation mittels matrixassoziierter autologer Chondrozytenimplantation (ACI-M) behandelt werden zu können.

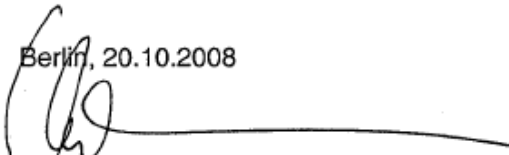
Ebenso hält die Bundesärztekammer allerdings auch an ihren kritischen Hinweisen zu den flankierenden Maßnahmen der Qualitätssicherung fest, die analog dem G-BA-Beschluss zur ACI-C/ACI-P gefasst werden sollen. Herausgreifen möchten wir an dieser

Stellungnahme der Bundesärztekammer

---

Stelle die vorgesehenen Regelungen zur ärztlichen Qualifikation (Anlage 1, Punkt A1). Die Bundesärztekammer sieht die gewünschte Strukturqualität in Gestalt der fachlichen Qualifikation bereits durch die Regelungen der ärztlichen Weiterbildung bzw. die Bestimmungen des ärztlichen Berufsrechts ausreichend gesichert. Zusätzlicher Qualifikationsanforderungen und/oder eine Verknüpfung mit spezifischen Fortbildungspflichten, welche in Bestimmungen des G-BA niedergelegt werden, bedarf es daher aus Sicht der Bundesärztekammer nicht.

Berlin, 20.10.2008



Dr. med. Regina Klakow-Franck, M.A.  
Leiterin Dezernat 3 u. 4